

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Janine RONDEST

PREMIÈRE THÈSE

Structure de l'acide polygalacique, nouvel acide
triterpénique, isolé de *Polygala panea* L.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 23 octobre 1962 devant la Commission d'examen

MM. WIEMANN

Président

LEDERER

JULIA M.

}

Examineurs

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Janine RONDEST

PREMIÈRE THÈSE

Structure de l'acide polygalacique, nouvel acide
triterpénique, isolé de *Polygala panea* L.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 23 octobre 1962 devant la Commission d'examen

MM. WIEMANN

Président

LEDERER

JULIA M.

}
Examineurs

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen ZAMANSKY

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure	Mme LE LONG	T Mathématiques (S.N.S.)
DE BROGLIE	T Théories Physiques	BRELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.)
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées	COTTE	T Physique électricité
GRASSE	T Evolution des êtres organisés	DUBOIS J.E.	T Chimie organique
PREVOST	T Chimie organique	LANOTTE	T Zoologie (S.N.S.)
CHAUDRON	T Chimie appliquée	MICHEL A.	T Chimie Minérale (Orsay)
WYART	T Minéralogie et Cristallog.	OLMER	T Énergétique générale
TEISSIER	T Zoologie	ROUAULT	T Électricité (Orsay)
MANGENOT	T Biologie Vég. (Orsay)	GAUTHIER	T Mécanique appliquée
AUGER	T Physique quantique et Relativité	BARCHIEWITZ	T Chimie Physique
MONNIER	T Physiologie Générale	BROSSEL	T Physique atomique
PIVETEAU	T Paléontologie	BUSER	T Physiologie comparée
ROCARD	T Physique (S.N.S.)	CAMUS	T Physiologie Vég. BMPV
CARTAN	T Mathématiques (S.N.S.)	CASTANG	T Physique (Orsay)
LAFFITTE	T Chimie générale	CURIEN	T Minéralo. et Cristallog.
FAVARD	T Géométrie supérieure	MOYSE	T Physiologie Vég. (Orsay)
COULOMB	T Physique du Globe	NOIROT	T Evolution des Etres Org.
Mlle COUSIN	T Biologie Animale (SPCN)	PUNNETIER	T Chimie générale (Orsay)
CHRETIEN	T Chimie minérale	POSSOMPES	T Zoologie
DRACH	T Zoologie	PULLMANN	T Chimie théorique
KASTLER	T Physique (E.N.S.)	TEILLAC	T Physique Nucl. et Radio-activité
EPHROSSI	T Génétique	TONNELAT	T Biologie Physico-chim.
RIVIERE	T Géologie SPCN et sédim.	VILLE	T Économétrie
GAUTHERET	T Biologie Vég. (P.C.B.)	WILLEMART	T Chimie (P.C.B.)
LUCAS R.	T Recherches Physiques	DODE	T Chimie (Orsay)
THOMAS A.	T Biologie cellulaire	FREYMAN	T Recherches Physiques
ARNOLF	T Optique appliquée	GUINCHET	T Biol. Vég. SPCN (Orsay)
MORAND	T Physique Enseignement	ROLLET	T Chimie (P.C.B.)
SOLEILLET	T Physique (P.C.B.)	Mlle JOSSEN	T Chimie S.P.C.N.
FORTIER	T Mécanique exp. des Fluides	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes
DANION	T Astronomie	ARNOULT	T Electronique (Orsay)
PETIT	T Biologie maritime	CHAPPELLE	T Physique (Orsay)
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique	DELANGE	T Mathématiques (Orsay)
GALLIEN	T Embryologie	DENY	T Mathématiques Gén. Orsay
EICHORN	T Botanique	GERMAIN	T Mécan. théor. des fluides
DE CUGNAC	T Biologie Végétale (SPCN)	LUCAS G.	T Géologie
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique	ALLARD	T Chimie Physique
THELLIER	T Physique du Globe	BERTHELOT	T Phys. Fondamentales des Hautes Energies (Orsay)
L'HERITIER	T Biologie Générale (Orsay)	BRICART	T Météorologie et phys. de l'Atmosphère
GRIVET	T Radioélectricité (Orsay)	Mme ALBE-FESSARD	T Psychophysique
PONCIN	T Mécanique Générale	FRIEDEL	T Physique des Solides (Ors)
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des Nombres	M. JULIA	T Études des Moléculaires naturelles complexes
QUELET	T Chimie Organique	LENDER	T Biol. Animale (SPCN) Orsay
CAGNIARD	T Géophysique appliquée	MAGAT	T Physico-chimie des radio-éléments
CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire	Mlle QUINTIN	T Electrochimie
CUVILLIER	T Micropaléontologie	MONOD	T Chimie du métabolisme
JUNG	T Pétrographie	BENOIT	T Physiol. Anim. (Orsay)
TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique	DE POSSEL	T Analyse numérique
WIEMANN	T Chimie organique et struc.	CHARLOT	T Chimie analytique
JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste (Orsay)	HAUSDENSKY	T Radiochimie
VASSY	T Physique de l'atmosphère	LEMER	T Physiol. Vég. BMPV (Orsay)
DESTOUCHES	T Théories Physiques	GUERIN	T Chimie M.P.C. (Orsay)
AMIEL	T Chimie générale	CHATELET M.	T Chimie (P.C.B.)
HOCART	T Minéralogie et Cristallog.	JEAN	T Physique Nucléaire (Orsay)
J.P. MATHIEU	T Physique (Optique)	MATTLER	T Physique S.P.C.N.
COUTEAUX	T Biologie animale (P.C.B.)	MICHEL L.	T Phys. Théor. des Htes Energies (Orsay)
MAY	T Zoologie (Orsay)	BERGERARD	T Zoologie (Orsay)
CHOQUET	T Théorie des fonctions et Topologie	BERTSIN	T Electronique (Orsay)
FELDMANN	T Biologie Végétale marine	BOUSSIERES	T Chimie des Radioéléments (Orsay)
GUINIER	T Physique des Solides (Orsay)	Mme COUTURE	T Thermodynamique et Méc. Physique
JOST	T Physiologie comparée	ELLENBERGER	T Géologie appl. a/le terr.
FORTET	T Calcul des Probabilités et Physique mathématique	FRANC	T Biol. Animale (P.C.B.)
SCHWARTZ	T Calcul diff. et intégral	SCHWELL	T Botanique tropicale (Orsay)
CHOUARD	T Physiologie Végétale	STOLKOWSKI	T Physiologie générale
MALAVARD	T Aviation (Techn. Aéronaut.)	ACHER	T Chimie Biol. (Orsay)
BRIELOT	T Calcul diff. et intégral	BAUDIN	T Biologie animale P.C.B.
NORMANT	T Synthèse organique générale	BEAUMONT	T Biologie animale SPCN
BENARD	T Chimie Minérale	BLAUMONT	T Géophysique ionosphère
BUVAT	T Botanique (E.N.S.)	BOURREAU	T Botanique
DUGUE	T Statistiques Mathématiques	CURIE D.	T Physique (M.G.P.)
SOULAIRAC	T Psychophysique	DURAND-DELGA	T Géologie
ULRICH	T Physiologie Végétale	PREON	T Chimie organique (Orsay)
MARECHAL	T Optique théorique et Appl.	HELLER	T Physiologie végétale
KIRRMANN	T Théories Chimiques	TORTAT	T Calcul des Probabilités
CHADEFAUD	T Botanique	CAILLEUX	T Géologie (S.P.C.N.)
Mlle LE BRETON	T Physiologie de la nutri.	MAGNAN	T Physique (S.P.C.N.)
SALEM	T Mathématiques générales	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appl. à la Chim. Théor. et à la Phys. Nucléaire
LELONG	T Appl. de l'analyse à la géométrie	Mlle FOURCHOY	T Biol. Végétale (SPCN)
DEVILLERS	T Anatomie et Histologie Comp.	Mme CHOQUET-BRUHAT	T Méc. Analytique et Méc. céleste
EHRESMANN	T Topologie Algébrique	Mlle VEIL	T Physiologie Générale
FRANCON	T Physique (S.P.C.N.)	L'WOFF	T Microbiologie
GLANGEAUD	T Géographie phys. et Géologie dynamique	SIESTRUNK	T Méc. Phys. et Expér.
GODEMENT	T Mathématiques (M.P.C.)	LACOMBE	T Métallurg. des métaux Nucl.
PISOT	T Tech. Mathém. de la Phys.	BROCHARD	T Physique P.C.B. (Orsay)
ROCH	T Géologie	CABANNES	T Mécanique générale
SCHATZMAN	T Astrophysique	LESIEUR	T Mathématiques MPC (Orsay)
TERMIER	T Paléontologie stratig.	MAZET	T Mécanique générale (Orsay)
ZAMANSKY	T Mathématiques générales	CAIRE	T Géographie phys. et Géol. Dynamique
LENNUIER	T Physique (M.G.P.)	COMOLET	T Mécanique des Fluides
RIZET	T Génétique (Orsay)	CORABOEUF	T Physiologie Animale
ROUTHIER	T Géologie appliquée	DELLOUE	T Physique de l'exosphère
Mme TONNELAT	T Physique théorique	GORENPLLOT	T Botanique II (Orsay)
DIXMIER	T Mathématiques (M.P.C.)	HOULLON	T Biologie Animale P.C.B.
SOUCHAY	T Chimie générale	JULLIEN J.	T Chimie P.C.B.
AGRAIN	T Electrotechnique gén.	MALGRANGE	T Tech. Math. de la Phys.
BRUSSET	T Chimie systématique	NOZERAN	T Antropologie
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay)	BLANC-LAPIERRE	T Botanique II (Orsay)
Mme CHAIX	T Chimie biologique	CREVAUGEON	T Physique ENS. (Orsay)
Mme HUREL-PV	T Biologie Végétale (PCB)	KAHANE	T Botanique (Orsay)
PIAUX	T Chimie (M.P.C.)	SAMUEL	T Mathématiques (Orsay)
BRUN	T Mécan. théorique des Fluides	KOURGANOFF	T Mathématiques ENS féminine
LEDERER	T Chimie biologique	THURY	T Astronomie (Orsay)
Mme DUBREIL	T Mathém. (Agrégation)		T Mécanique céleste



Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Biologie physico-chimique, dans le Service de Chimie des Substances Naturelles, puis à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, dirigés par Monsieur le Professeur E. Lederer.

Je suis très heureuse de pouvoir remercier ici Monsieur E. Lederer de l'intérêt constant qu'il a porté à mon travail et de la grande bienveillance qu'il n'a jamais cessé de me témoigner. Qu'il soit assuré de ma plus fidèle reconnaissance et de mon profond respect.

Ce travail a été réalisé sous la direction de Madame J. Polonsky, directeur de Recherches au C.N.R.S. C'est un grand plaisir pour moi de pouvoir la remercier de l'enseignement qu'elle m'a dispensé constamment, de l'esprit de rigueur et de précision scientifique qu'elle s'est efforcée de développer en moi tout au long de ma formation de chercheur et de l'aide qu'elle m'a toujours apportée. Qu'elle trouve ici l'assurance de mon respectueux attachement et de ma profonde affection.

Je suis vivement reconnaissante à Monsieur le Professeur H. Pourrat qui nous a suggéré d'entreprendre ce travail et nous a aimablement fourni de nombreux échantillons de saponines.

Je prie Mademoiselle B. Tchoubar, directeur de Recherches au C.N.R.S., de trouver ici l'expression de ma plus vive et de ma plus sincère reconnaissance pour sa sollicitude à mon égard et ses conseils éclairés lors de l'étude des mécanismes réactionnels.

Je remercie Monsieur le Professeur Wiemann d'avoir bien voulu accepter la présidence de mon jury et je remercie également Monsieur le Professeur M. Julia qui a bien voulu en faire partie.

Je remercie Monsieur le Professeur G. Ourisson d'avoir bien voulu faire effectuer pour moi plusieurs mesures dans son laboratoire.

Je remercie vivement Monsieur A. Gaudemer dont la collaboration amicale a été indispensable pour l'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire.

Je prie le Dr. Ryhage (Stockholm) qui a effectué le spectre de masse du trans-hédérabétulène, de trouver ici tous mes remerciements.

Que Madame Alais et Monsieur Chabot trouvent ici tous mes remerciements pour les mesures de spectrographie qu'ils ont toujours très aimablement effectuées pour moi.

Enfin, je tiens à remercier tous mes camarades de laboratoire pour l'aide efficace qu'ils m'ont apportée et particulièrement Monsieur D. Mercier et Monsieur J. Zylber pour tous les services qu'ils m'ont rendus.

INTRODUCTION

Parmi les Polygalacées, famille décrite par Jussieu en 1815, on distingue la tribu des Polygalées, comprenant plus de deux cents espèces de *Polygala* répandues sur toute la surface du globe. Elle a donné lieu à de nombreux travaux de botanique et de cytologie. Les *Polygala* sont des "arbrustes, sous-arbrisseaux ou herbes", dont les racines étaient très employées dans la médecine indigène pour leurs propriétés toniques, expectorantes et diurétiques [1]. C'est ainsi que les espèces européennes trouvaient autrefois une utilisation thérapeutique dans le traitement des engorgements des poumons et des reins (*P. vulgaris*) et des bronchites (*P. amara*). Des espèces originaires du Vénézuëla servaient à falsifier les racines d'*Ipéca* dont elles avaient l'aspect sans en avoir les propriétés [2].

Très peu d'espèces ont, jusqu'ici, retenu l'attention des chimistes. La plus étudiée est le *Polygala de Virginie*, ou *P. senega*.

Tennent, médecin écossais, décrit pour la première fois en 1735 cette plante surnommée par les indigènes "rattle-snake root" à cause de son action efficace contre les morsures de serpent. En outre, *P. senega* était employée pour guérir les pneumonies, le croup, les affections nerveuses et l'ophtalmie.

Quevenne isole, en 1836, le principe actif de cette plante [3] sous forme d'une poudre blanche, sternutatoire, soluble dans l'eau, à réaction acide et à saveur âcre ; il l'appelle "l'acide polygalique" et lui attribue la formule $C_{22}H_{36}O_{10}$. Il s'agit, pense-t-il, de la "Saponine" extraite de la Saponaire ; en fait les deux substances n'ont en commun que les propriétés spécifiques de toutes les saponines : moussantes en solution aqueuse, âcres au goût, sternutatoires et hémolysantes, hydrolysables par les acides avec libération d'un aglycone et de sucres. Plus tard, Atlass [4] isole de la même plante deux saponines, l'une neutre qu'il appelle la *SénéGINE*, et l'autre acide, qui serait l'acide polygalique de Quevenne. En 1924, Wedekind et Krecke [5] isolent une seule saponine qui fournit, après hydrolyse, de la "SénéGINE" ($C_{26}H_{44}O_8$; F 272°).

Les travaux plus récents de Jacobs et Isler [6] établissent la formule de la SénéGINE ($C_{30}H_{48-46}O_8$) ainsi que la nature des fonctions présentes dans la molécule : deux carboxyles, deux hydroxyles et une lactone. Shamma et Reiff ont récemment repris l'étude de cette structure ; d'après ces auteurs, qui utilisent essentiellement la résonance magnétique nucléaire, la sénéGINE serait un triterpène tétracyclique [7].

Polygala amara a été étudié en 1924 par Glaser et Krauter [8] qui y reconnaissent la présence de *sénégénine*.

Des recherches récentes ont été entreprises sur *Polygala tenuifolia* Willd dont les Chinois tirent une drogue : le "Yuan Chi". Chou et coll. [9] en isolent deux sapogénines : les *ténuigénines A et B* (F 272° et 248°) dont les formules sont respectivement $C_{27}H_{40}O_8$ et $C_{30}H_{46}O_8$. Comme la *sénégénine* toutes deux possèdent deux carboxyles et une lactone.

Au Japon, Fujita et Itokawa [10] viennent de trouver la *ténuigénine B* dans *Polygala senega* var. *latifolia* Torr. et Gray couramment utilisé par les indigènes.

A Haïti, il existe plusieurs espèces de *Polygala* dont *P. paniculata* L. ou "feuille Pistache Marron" dans le langage de l'île, et *P. paenea* ou "Ti-buis".

Polygala paenea L. pousse dans les régions montagneuses de l'île de Haïti. Entre les rocaillies du sol, elle insinue des racines, longues et très dures, que les indigènes recherchent pour en faire des infusions et des décoctions douées de propriétés diurétiques et expectorantes.

Le professeur H. Pourrat⁽¹⁾, en étudiant les composants de ces racines, a isolé une fraction constituée par des saponines ; il nous a suggéré d'étudier cette fraction qu'il a très aimablement mise à notre disposition.

Notre travail porte sur la partie non glucidique de ces saponines et la détermination de la structure de l'un des aglycones fait l'objet de la présente thèse.

Nous décrivons l'obtention et l'isolement d'une nouvelle sapogénine que nous avons appelée : "*acide polygalacique*". Il s'agit d'un acide triterpénique pentacyclique tétrahydroxylé, possédant une double liaison.

Après avoir identifié ses groupements fonctionnels, nous l'avons transformé, par élimination des fonctions oxygénées, en un hydrocarbure triterpénique, ce qui nous a permis de le rattacher à la série de la β amyryne. Puis nous avons pu situer les différents groupements fonctionnels, en obtenant notamment, à partir de l'*acide polygalacique*, un dérivé de l'acide quillaïque, acide triterpénique dont la structure est déjà connue [11] [12].

Enfin nous avons établi la conformation des différents hydroxyles, ce qui nous a permis de déterminer la stéréochimie de l'acide polygalacique.

Le présent exposé comprendra :

- une brève étude sur quelques techniques récentes employées dans l'étude des triterpènes ;
- une description des techniques utilisées ;
- les résultats de nos propres recherches.

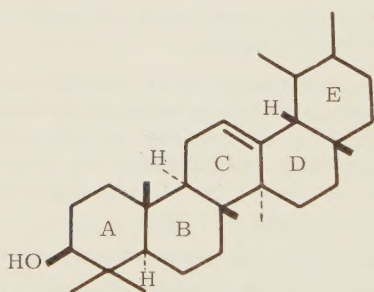
(1) Faculté de Médecine et de Pharmacie, Clermont-Ferrand.

QUELQUES DONNÉES RÉCENTES SUR LES ACIDES TRITERPÉNIQUES PENTACYCLIQUES

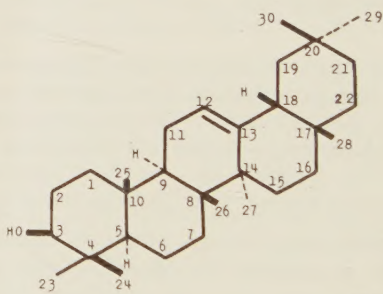
Les triterpènes pentacycliques forment un groupe de produits naturels en C_{30} dont le squelette obéit à la "règle isoprénique".

On les rencontre uniquement dans le règne végétal. Ils se trouvent dans les différentes parties des plantes, soit à l'état libre, soit sous forme d'esters ou de glycosides ; dans ce cas, ils constituent l'un des deux groupes des saponines "les saponines triterpéniques", l'autre étant celui des "saponines stéroïdes".

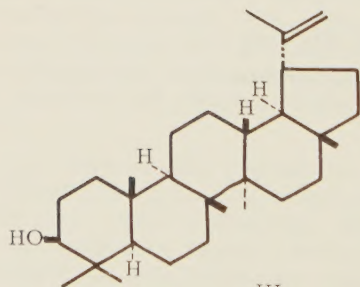
Les triterpènes pentacycliques se répartissent en quatre groupes caractérisés par leur squelette carboné dérivant du squalène par des cyclisations et des modifications aujourd'hui bien connues [13] [14]. Les prototypes de ces groupes sont : l' α amyrine (I), la β amyrine (II), le lupéol (III) et la friedeline (IV).



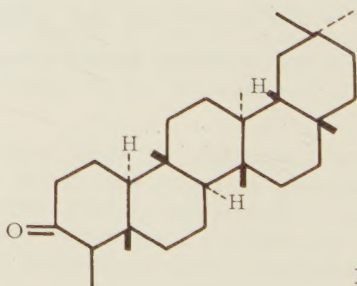
I



II



III



IV

L'étude chimique et la monographie des triterpènes pentacycliques ont donné lieu à de nombreuses revues d'ensemble [15, 16, 17, 18].

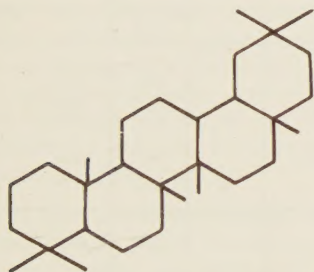
Les premières recherches effectuées sur ces composés naturels faisaient appel à deux principes de travail pour arriver à élucider la nature du squelette carboné des triterpènes.

Ces deux principes étaient :

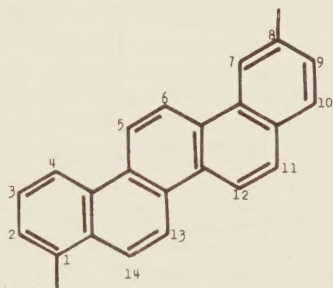
- la déshydrogénation,
- la dégradation systématique.

La déshydrogénation ou "aromatisation" par le soufre, le sélénium, ou le charbon palladié, conduit parfois à des carbures aromatiques où subsiste le squelette carboné polycyclique à l'exception des groupements méthyles angulaires et géminaux ; par exemple les composés du groupe de l'oléanane (V) fournissent le 1,8-diméthyl-picène (VI). Le squelette de base établi, la règle isoprénique permet de placer alors tous les groupes méthyles.

Mais il est bien souvent impossible d'isoler un carbure aromatique pentacyclique ; il est rapidement dissocié au cours de la réaction et les seuls produits que l'on caractérise sont des hydrocarbures bicycliques naphthaléniques. Certains de ces carbures, comme le triméthyl-1,2,7, naptalène, fournissent cependant d'utiles renseignements sur la structure des composés qui leur ont donné naissance.



V



VI

La dégradation systématique consiste à scinder les molécules en C_{30} en fragments de poids moléculaire peu élevé dont la structure est connue ou plus facile à déterminer. Cette méthode a été appliquée avec succès aux acides oléanolique et échinocystique : par une oxydation très poussée du cycle C, il a été possible dans les deux cas d'isoler des composés bicycliques en C_{15} ou en C_{14} dont la structure a pu être établie, ce qui fit progresser de manière considérable l'étude des acides triterpéniques [19] [20].

Les méthodes de travail que nous venons de citer faisaient appel à des conditions expérimentales énergiques dont les rendements étaient très faibles ; ceci explique que les premiers travaux effectués sur les triterpènes aient été si laborieux. C'est ainsi qu'il a fallu 25 ans à de nombreux chimistes dont Haworth, Ruzicka et ses collaborateurs, pour venir à bout de la formule de l'acide oléanolique [20].

Mais dès que les structures des principaux types de triterpènes furent élucidées, une autre méthode de travail s'imposa. Les acides triterpéniques différant surtout, dans le cadre d'un même groupe, par le nombre et la nature de leurs fonctions oxygénées, il suffisait dans bien des cas de réduire le nombre de ces fonctions ou d'en changer la nature par oxydation ou réduction, et l'on retrouvait un autre composé de structure connue. Cette méthode de rattachement à un prototype s'avéra très fructueuse et, en quelques années, un très grand nombre de triterpènes fut décrit et leurs structures élucidées.

La connaissance des acides triterpéniques de la série des amyrynes possédant 5 atomes d'oxygène ou plus dans leur molécule est encore assez récente : les structures de ces acides ont été déterminées après 1950 à l'exception de l'acide quillaïque comme le montre le tableau I.

Tableau I

Série	Composé	Formule brute	Position des groupements fonctionnels				Année	Références
			Double liaison	-COOH	-OH	-C=O		
α -amyryne	Ac. asiatique	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13	28	2, 3, 23		1951	[21] [22]
	Ac. Commique E	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13	23	1, 2, 3		1961	[23]
	Ac. quinovique	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13	27, 28	3		1953	[24] [25]
	Ac. centique	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13	28	3, 5, 6		1956	[26]
	Ac. centoïque	$C_{30}H_{48}O_6$	12, 13	28	3, 5, 6, 23		1956	[26]
β -amyryne	Ac. arjunolique	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13	28	2, 3, 23		1953	[27]
	Ac. barringtonénique	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13	23, 28	2, 3		1956	[28]
	Ac. bassique	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13-5, 6	28	2, 3, 23		1961	[29]
	Ac. myrtillogénique	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13	30	3, 16, 28		1957	[30]
	Ac. quillaïque	$C_{30}H_{48}O_5$	12, 13	28	3, 16	23	1940	[11]
	Ac. médicagénique	$C_{30}H_{48}O_6$	12, 13	23, 28	2, 3		1957	[31]
	Ac. terminolique	$C_{30}H_{48}O_6$	12, 13	28	2, 3, 6, 23		1955	[32]
	Ac. tomentosique	$C_{30}H_{48}O_6$	12, 13	28	2, 3, 19, 23		1962	[33] [34] [100]

Acides triterpéniques de la série des amyrynes, en O_5 et O_6 dont les structures ont été élucidées.

L'examen de ce tableau révèle de nombreux points communs entre tous ces acides : une double liaison est en 12, 13 ; un groupement carboxyle est situé en C_{28} sauf dans le cas des acides commique et myrtillogénique ; tous portent une fonction oxygénée sur le carbone 3. Trois acides seulement sont tétrahydroxylés.

Si ces structures ont pu rapidement être élucidées, c'est, rappelons-le, grâce aux corrélations qui ont pu être établies expérimentalement entre certains de ces composés.

La méthode de rattachement à un composé de structure connue fut aussi d'un grand secours dans le cas de l'acide polygalactique.

Cependant, au cours de notre travail, nous avons aussi fait appel à des techniques physiques qui, depuis quelques années, connaissent un grand développement et facilitent l'étude de structure des substances naturelles.

Il s'agit :

- de la dispersion rotatoire,
- de la spectrographie de masse,
- de la résonance magnétique nucléaire.

Le grand nombre de triterpènes dont la structure a été déjà établie permet l'exploration systématique de ces composés par une méthode physique déterminée ; il est alors possible d'établir des corrélations entre les résultats d'une mesure et un motif structural. Dans différents domaines plusieurs auteurs, dont M. Shamma et C. Djerassi, ont pu énoncer des lois souvent empiriques. Nous allons donner un résumé des renseignements que ces trois méthodes physiques peuvent apporter à l'étude des triterpènes.

a) *Dispersion rotatoire.*

Le pouvoir rotatoire varie en fonction de la longueur d'onde : ce phénomène est connu sous le nom de dispersion rotatoire [35] [36].

En règle générale, le pouvoir rotatoire augmente à mesure que l'on va vers les longueurs d'onde plus courtes. On observe un phénomène différent quand un composé contient un chromophore placé dans le voisinage d'un centre d'asymétrie de la molécule de façon à influencer inégalement l'absorption de la lumière polarisée circulairement droite ou gauche : dans ce cas on observe une brusque variation du pouvoir rotatoire quand la rotation est mesurée à travers la région du spectre où la molécule est absorbante. C'est ce qu'on appelle *l'effet Cotton*.

Le chromophore idéal est le groupement carbonyle car il a un maximum d'absorption dans l'ultraviolet entre 270 et 300 m μ avec une extinction très basse. Quand on introduit un tel chromophore dans une molécule contenant des carbones asymétriques, on observe un effet Cotton dont le signe et l'amplitude dépendent de l'environnement du carbonyle dans cette molécule.

C'est à Djerassi que l'on doit l'emploi de la dispersion rotatoire à la détermination de nombreuses structures et stéréochimies.

L'examen de centaines de courbes de dispersion a permis d'en dégager des "relations frappantes" dont découlent trois principes fondamentaux :

- les courbes de dispersion sont différentes quand un groupement carbonyle occupe différents emplacements d'un même squelette ;
- le signe de l'effet Cotton est inversé pour deux composés énantiomorphes, son amplitude restant inchangée ; il en résulte que les courbes de dispersion de tels composés sont des images spéculaires ;
- quand deux composés cétoniques ne diffèrent entre eux que par les substituants tels que hydroxyles, carbométhoxyles ou par des doubles liaisons, on n'observe pas de différences dans la forme de leurs courbes de dispersion.

Ces deux derniers principes trouvent une illustration dans le fait suivant : Djerassi a prouvé [35] que les courbes de dispersion d'une cétone bicyclique et d'une cétone stéroïdique pouvaient être identiques. On peut donc, connaissant la configuration absolue des stéroïdes par rapport à l'aldéhyde D-glycérique, déterminer la configuration absolue de composés très simples en comparant leurs courbes de dispersion à celles de stéroïdes de référence.

Après avoir étudié systématiquement les courbes de dispersion des stéroïdes, Djerassi a entrepris d'étudier celles des triterpènes pentacycliques [37]. Il a ainsi pu mettre en évidence certaines analogies qui donnent lieu à des applications intéressantes : situer l'emplacement d'un carbonyle sur un squelette défini, ou établir la stéréochimie aux centres 17 et 18 (jonction des cycles D et E).

Les différents carbures, alcools ou esters du groupe de l'oléanane et de l'ursane ont des courbes de dispersion normales qui n'apportent pas beaucoup d'indications sur l'emplacement des fonctions oxygénées ou des doubles liaisons. On peut cependant remarquer que les courbes de dispersion de l'oléanène 12,13 et de son isomère 13,18 sont de signe opposé, la dernière étant négative.

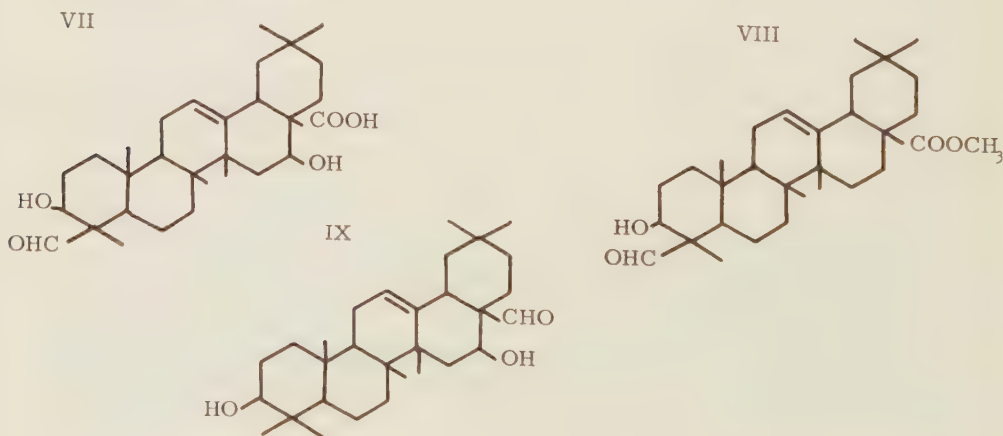
Mais la présence d'un carbonyle dans la molécule de triterpène provoque l'apparition d'un effet Cotton et l'étude des courbes de dispersion de ces cétones triterpéniques devient dès lors très fructueuse.

A la présence d'un groupe cétonique en C_3 est associé un effet Cotton fortement positif, identique pour l' α - et la β -amyrine [38].

L'effet Cotton négatif dû à un carbonyle en position C_6 est si faible qu'il apparaît du côté positif de la courbe, alors que celui provoqué par un carbonyle en C_{15} est plus intense.

Lorsque le carbonyle se trouve en C_{16} les courbes de dispersion montrent un effet Cotton négatif si intense que, dans les composés 3,16-dicéto, il masque l'effet positif dû à la cétone en C_3 .

L'acide quillaïque (VII) et la gypsogénine (VIII) ayant tous deux un groupe aldéhydique en C_{23} , ont la même courbe de dispersion alors que celle de la gummosogénine (IX) est bien différente. Dès lors, il est facile de repérer la position d'un groupement aldéhydique présent dans un nouveau composé triterpénique.



L'étude du signe de l'effet Cotton pour des composés possédant un carbonyle sur le cycle D ou E joue un grand rôle dans la détermination de la stéréochimie de la jonction de ces cycles.

Les progrès réalisés dans l'instrumentation scientifique [39] [40] permettent à présent d'effectuer des mesures de dichroïsme circulaire. Des chromophores placés au voisinage d'un centre d'asymétrie absorbent inégalement la lumière polarisée circulairement droite et gauche. On appelle ce phénomène le dichroïsme circulaire. La mesure du dichroïsme circulaire consiste à déterminer cette différence d'absorption en fonction de la longueur d'onde.

La dispersion rotatoire d'un corps donné n'est jamais obtenue à l'état pur car toutes les régions de la molécule contribuent, dans une certaine mesure, au pouvoir rotatoire mesuré dans la région d'absorption de ce chromophore. Par contre, le dichroïsme circulaire n'a de valeur mesurable que dans cette région d'absorption, ce qui constitue la différence essentielle entre ces deux mesures.

Le schéma suivant (figure 1) illustre la différence entre les courbes de dispersion rotatoire et de dichroïsme circulaire d'un même produit.

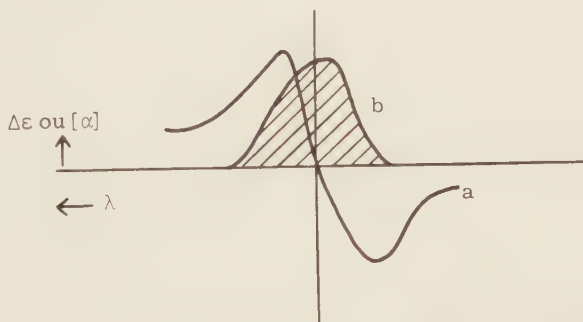


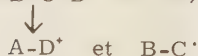
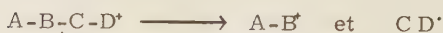
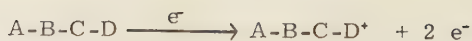
Figure 1 - a) Dispersion rotatoire
b) Dichroïsme circulaire

L'amplitude du dichroïsme circulaire est directement fonction de l'amplitude de l'effet Cotton. La mesure du dichroïsme circulaire rend plus directement compte de l'effet Cotton que la mesure des courbes de dispersion rotatoire.

Plusieurs travaux ont déjà été faits sur l'application du dichroïsme circulaire aux déterminations de structures [40] [41]. Nous l'avons utilisé pour mettre en évidence l'effet Cotton négatif dû à une fonction carbonyle présente dans un dérivé de l'acide polygalactique.

b) Spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse permet non seulement de déterminer le poids moléculaire d'un composé, mais elle fournit aussi de nombreuses indications sur son squelette carboné et ses groupements fonctionnels. Une substance à l'état de vapeur est bombardée par des électrons. Si nous considérons une substance A-B-C-D, il pourra se produire un grand nombre de réactions dont voici quelques exemples :



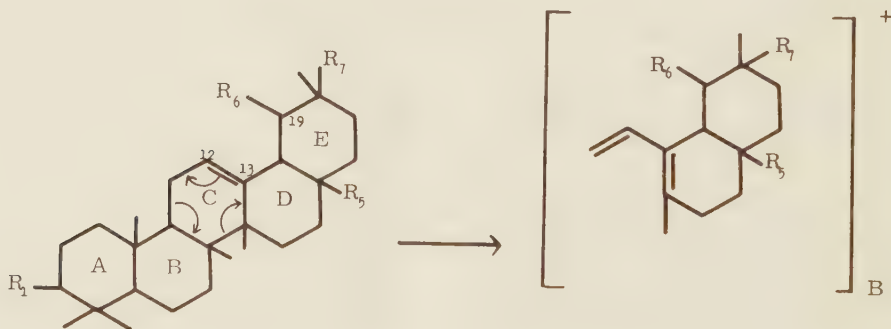
Seuls les ions positifs seront enregistrés par l'appareil [42] [43].

On reconnaît généralement l'ion positif M^+ correspondant à la masse moléculaire du produit. Puis le composé, sous l'effet des électrons qui le bombardent, subit un clivage. La coupure est conditionnée par la stabilité des ions positifs formés.

Cette méthode ne peut donc s'appliquer qu'à des composés qui peuvent être vaporisés sans se décomposer. Elle a été employée avec succès pour déterminer la structure de nombreuses substances naturelles, notamment de stéroïdes [44], d'alcaloïdes [45] et tout récemment de triterpènes [46] [47].

Les spectres de masse des triterpènes des groupes de l' α et de la β -amyrine présentent tous en plus du pic moléculaire, un pic caractéristique (B) dû à un ion formé par une fragmentation au niveau de la double liaison en 12-13.

Cette fragmentation procède par l'inverse d'une réaction de Diels-Alder, selon le schéma suivant :



La valeur m/e du pic provenant de l'ion B a donc une grande importance puisqu'elle peut apporter des renseignements sur la nature et le nombre des substituants sur les cycles D et E. De plus, la valeur m/e du pic représentant l'ion $(B-R_5)^+$ indique de manière précise la nature du groupement R_5 .

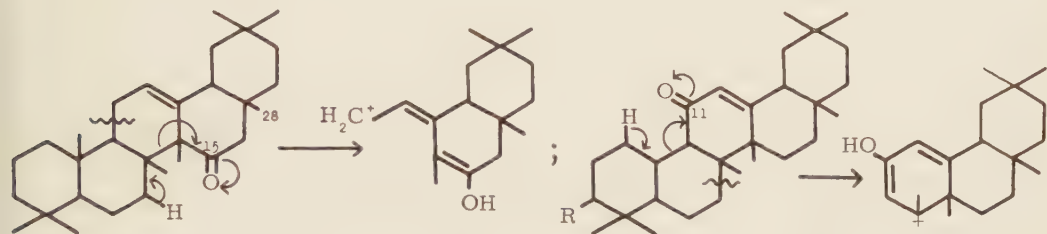
L'utilité de l'application de la spectrométrie de masse à l'étude des triterpènes est clairement dépeinte par Djerassi : un spectre de masse effectué sur moins d'un milligramme d'un triterpénoïde permet de déterminer si le produit a un squelette carboné du type des amyrines et quels substituants sont situés sur les cycles D et E.

- On observe un pic moléculaire pour tous les composés triterpéniques examinés jusqu'à présent à l'exception du 3-acétyl-siarésinolate

de méthyle qui fournit un pic à M-18 provenant de la déshydratation de l'hydroxyle situé en 19.

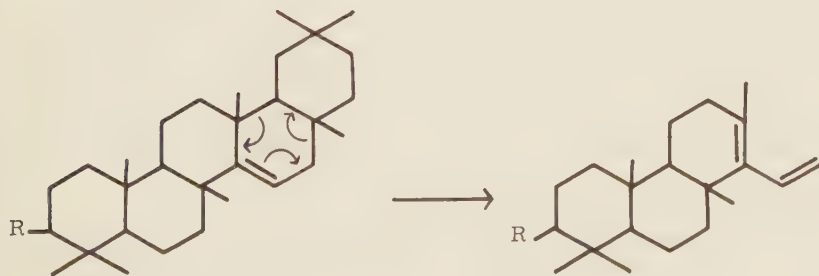
- Un composé ayant un groupement acétyle en C₂₈ montre un pic assez intense à M-60⁽¹⁾. Notons que, contrairement aux 3-acétyl-stéroïdes, les 3-acétyl-triterpènes ne présentent qu'un très faible pic à M-60 et que ce pic est totalement absent dans les composés acétylés en C₂₉ ou C₃₀.

- La présence d'un carbonyle dans la molécule peut influencer son mode de scission. Ainsi les 11 et 15 céto-triterpènes subissent une fragmentation selon le schéma suivant :



- Si la double liaison est située ailleurs qu'en 12-13, la fragmentation se trouve modifiée ce qui permet d'appliquer avantageusement la spectrométrie de masse à la localisation des doubles liaisons dans les composés triterpéniques pentacycliques. Lorsque la double liaison se trouve située en 18-19, elle n'est pas affectée par la fragmentation et le clivage se produit au niveau du cycle C.

- L'étude du spectre de masse des composés du groupe du taraxérol, qui ont une double liaison en 14-15 montre que la fragmentation se produit aussi par une réaction inverse de Diels-Alder et fournit un ion correspondant aux cycles A,B,C, comme le montre le schéma ci-dessous :



(1) Les produits acétylés perdent généralement une molécule d'acide acétique : 60.

c) Résonance magnétique nucléaire.

Nous ne parlerons ici que très sommairement de la théorie de ce phénomène qui a donné lieu à des livres [48] [49] et articles d'ensemble [50] [51] [52].

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique spectroscopique de la même nature que la spectrographie ultra-violette ou infrarouge. Les fréquences utilisées sont celles de radiations électromagnétiques de grandes longueurs d'onde. Cette nouvelle méthode met en jeu les propriétés magnétiques des noyaux d'hydrogène d'une molécule.

La fréquence de résonance ν est reliée au champ magnétique H appliqué au noyau d'hydrogène par la relation :

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} H$$

Mais le champ H réellement appliqué au noyau n'est pas égal au champ H_0 produit par l'aimant car ce champ est modifié par le diamagnétisme créé par les électrons entourant le noyau. Par conséquent, des atomes d'hydrogène ayant un environnement différent auront des fréquences de résonance différentes. On peut dire aussi que ces atomes résonneront pour des intensités de champ différentes (figure 2). Une molécule contenant plusieurs atomes d'hydrogène donnera donc un spectre contenant plusieurs raies ou pics de résonance.

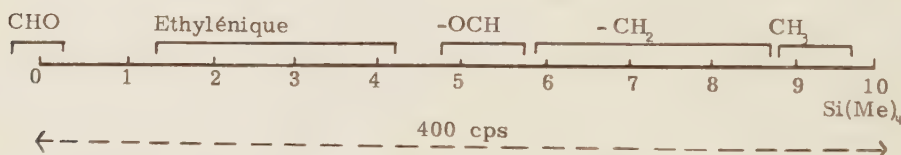


Figure 2 - Diagramme des déplacements chimiques.

On appelle *déplacement chimique* la distance entre le centre d'une raie et le zéro choisi. Ainsi plusieurs atomes d'hydrogènes ayant un environnement similaire auront le même déplacement chimique. De plus l'intensité d'une raie est proportionnelle au nombre de noyaux d'hydrogène résonnant pour une même fréquence.

Un spectre de RMN présente une structure fine qui dépend de l'interaction magnétique entre les noyaux (couplage spin-spin) : soit un atome d'hydrogène I porté par un atome de carbone ; si le carbone voisin porte un hydrogène II, le champ H_p perçu par I dépendra du moment magnétique μ_{II} de II ; la fréquence de résonance de I variera et prendra deux valeurs correspondant respectivement à l'application d'un champ $H_p = H - \mu_{II}$ et $H_p = H + \mu_{II}$. On observera alors un doublet. En règle générale, quand un atome d'hydrogène est voisin de n atomes d'hydrogène, on observera $(n + 1)$ raies de résonance.

Le nombre de raies (allure du pic de résonance) permet donc de connaître le nombre d'hydrogènes voisins d'un atome d'hydrogène considéré. L'écart entre les raies, appelé constante de couplage J , est d'autant plus grand que les hydrogènes sont plus rapprochés.

La résonance magnétique nucléaire permet donc de déterminer l'environnement des différents atomes d'hydrogènes d'une molécule et leur nombre.

De nombreuses recherches ont été faites pour établir des corrélations entre fréquence de résonance et conformation, notamment par Lemieux [72] qui a étudié de manière approfondie les spectres de RMN d'acétates de sucres et en a dégagé la règle générale suivante : un hydrogène axial résonne pour des champs plus élevés qu'un hydrogène équatorial.

A l'heure actuelle des chercheurs étudient systématiquement les spectres de RMN des triterpènes. G. Ourisson et J.M. Lehn ont entrepris l'étude des groupes méthyles, en commençant par la série du lupane [99].

M. Shamma, d'autre part, a déjà pu établir que, selon leur emplacement sur un squelette carboné de nature triterpénique, les groupements fonctionnels avaient des fréquences de résonance bien définies [84]. Nous montrons dans cette thèse l'usage que l'on peut faire de ces résultats.

TECHNIQUES UTILISÉES

A - CHROMATOGRAPHIE

La principale technique que nous avons utilisée pour purifier les substances et les obtenir à l'état cristallisé est la chromatographie sur colonne, selon la technique du chromatogramme liquide [53]. Les méthodes que nous avons employées sont maintenant bien connues et ont été décrites [54]. Pour les produits neutres, nous avons utilisé comme adsorbant un mélange de trisilicate de magnésium-celite (2/1), d'activité I. Les produits acides ont été chromatographiés sur de l'acide silicique (Mallinckrodt) mélangé à de la celite (2/1). L'activité des adsorbants a été mesurée par la méthode de Brockmann [55].

Les solvants que nous avons employés forment deux gammes à pouvoir éluant de plus en plus fort. Ce sont, soit : éther de pétrole, benzène, éther, éther additionné de méthanol, éther et acide acétique ; soit : du chloroforme contenant un mélange croissant de méthanol.

B - TECHNIQUES ANALYTIQUES

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil de Kofler (les températures sont corrigées).

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés soit à l'aide d'un polarimètre Jobin et Yvon (raie J de la lampe à vapeur de mercure), soit à l'aide d'un polarimètre Hilger (raie D de la lampe à vapeur de sodium).

Les microdosages de carbone et d'hydrogène, d'acétyle, de méthoxyle (selon Zeisel), de $C-CH_3$ (selon Kuhn-Roth), d'hydrogène mobile (selon Zérévétinov), et les microdéterminations de poids moléculaire (selon la méthode cryoscopique de Rast), ont été effectués dans les laboratoires de microanalyse de la CIBA (Bâle) (directeur Dr. Gysel) et de Firmenich (Genève).

Les dosages d'acidité ont été effectués avec une ultramicroburette (Gilmont, New-York) graduée en millimètres cubes. Les échantillons de substances (soit 2mg environ) sont mis en solution dans du chloroforme neutra- lisé, et titrés par KOH méthanolique N/10 en présence de phénol-phtaléine.

Le dosage de la fonction glycol a été effectué suivant la méthode de Fleury et Lange [56] sur des quantités de substances de l'ordre de 20 mg.

Les spectres infrarouges ont été mesurés soit à l'aide d'un appareil "Infracord" de Perkin-Elmer, soit avec un spectrophotomètre Baird par Madame Houelle et Monsieur Hespel, au laboratoire de Spectrographie infrarouge de la Faculté de Pharmacie de Paris (directeur, Professeur Guy), soit enfin avec un appareil Unicam par Monsieur Chabot, au laboratoire de Spectroscopie de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

Les spectres ultraviolets ont été mesurés avec un spectrophotomètre de Jobin et Yvon.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués par Madame Alais sur un appareil Varian A 60 et interprétés par Monsieur Gaudemer. Les solvants utilisés sont CCl_4 ou CDCl_3 selon la solubilité du produit étudié. La position des pics a été repérée par rapport à la raie du tétraméthylsilane comptée comme zéro de référence interne. Les déplacements chimiques sont notés δ et exprimés en ppm. (partie par million). Ces valeurs, indépendantes de la fréquence de l'oscillateur, sont reliées aux valeurs exprimées en cycles par secondes (cps) par l'équation suivante :

$$\delta_{\text{int}}^{\text{Si(CH}_3)_4} = \frac{10^6 \Delta}{\text{fréquence de l'oscillateur}} \quad [48]$$

où Δ s'exprime en cps et représente le déplacement chimique, c'est-à-dire la distance entre le centre d'une raie et le zéro choisi.

Le spectre de masse du trans-hédérabétulène a été mesuré par le Dr. Ryhage (Stockholm).

Les mesures de dichroïsme circulaire et les diagrammes de poudre aux rayons X ont été effectués sur le 16-céto oléanate de méthyle par Mademoiselle Herrmann et Mademoiselle Boissier à la Faculté des Sciences de Strasbourg (laboratoire du Professeur Ourisson).

C - TECHNIQUES DIVERSES

Les distillations de petites quantités de substances ont été effectuées dans des tubes à boules chauffés au bain d'air, sous un vide poussé (0,01 mm Hg environ). Les sublimations ont été effectuées dans des tubes droits, sous un vide de 0,01 mm et chauffés dans un four thermostaté Hösli.

La solution standard utilisée pour l'oxydation chromique selon la méthode de Jones a été préparée de la manière suivante :

10,3 g CrO_3
 30 cm^3 H_2O
 8,7 cm^3 SO_4H_2 concentré.

RÉSULTATS DE NOS PROPRES TRAVAUX

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I

SAPONINES DES RACINES DE POLYGALA PAENEA : OBTENTION ET DESCRIPTION DE L'ACIDE POLYGALACIQUE

Des racines de *Polygala paenea*, le professeur H. Pourrat a extrait, par l'alcool à 80° bouillant, un mélange de saponines. Il nous en a très aimablement fourni de nombreux échantillons qui se présentent sous la forme d'une fine poudre sternutatoire, de couleur beige, soluble dans l'eau et l'alcool, neutre au titrage ; sa solution aqueuse est moussante et présente des propriétés hémolytiques.

L'hydrolyse acide de ces saponines, que nous n'avons pas purifiées davantage, s'effectue facilement par chauffage de leur solution hydroalcoolique contenant 2 % de ClH concentré. Après évaporation de l'alcool, on essore le précipité brun qui s'est formé ; lavé au chloroforme bouillant, puis à l'alcool ou à l'acétone, il fournit une poudre blanche, amorphe, que l'on cristallise dans le méthylcellosolve [57].

Après recristallisation dans le même solvant, on obtient l'aglycone sous forme de belles aiguilles incolores qui se subliment à 294° avant de fondre à 300-305° [α]_D = + 60, 1°.

Nous avons appelé cet aglycone *acide polygalacique*. Le rendement avec lequel on l'obtient varie de 6 à 9 % selon l'échantillon de saponines utilisé.

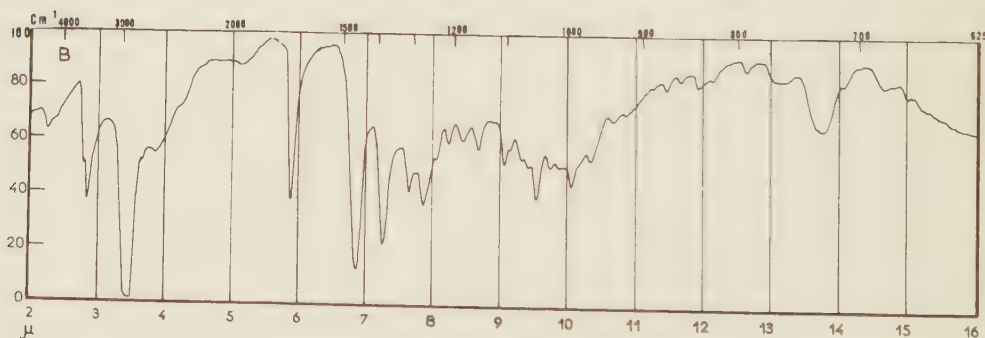


Figure 3 - Spectre d'absorption infrarouge de l'acide polygalacique mesuré dans le nujol sur un appareil Baird.

L'acide polygalacique est insoluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, peu soluble dans l'acétone et l'alcool, soluble dans la pyridine.

Son spectre ultraviolet ne présente aucune absorption au dessus de 200 m μ . Son spectre infrarouge présente deux bandes hydroxyles à 3570 et 3545 cm⁻¹ et une bande -C=O (COOH) à 1680 cm⁻¹ (figure 3).

Ses analyses élémentaires sont en bon accord avec la formule C₃₀H₄₈O₆.

Sa faible solubilité dans les solvants généralement utilisés pour les déterminations de poids moléculaire selon la méthode de Rast n'a pas permis l'emploi de cette méthode.

CHAPITRE II

GROUPEMENTS FONCTIONNELS

1 - FONCTION ACIDE -

La présence d'une fonction acide a été mise en évidence par acidimétrie et par la préparation d'un ester méthylique. Nous l'avons confirmée, après avoir identifié les autres fonctions oxygénées de la molécule, par la formation d'un anhydride et d'un aldéhyde.

a) Acidimétrie.

Une solution d'acide polygalacique dans le méthylcellosolve est dosée par une solution méthanolique de KOH (N/10) en présence de phénolphthaléine : poids moléculaire trouvé : 471, calculé pour $C_{30}H_{48}O_6$: 504.

Son sel de sodium est soluble dans l'eau.

b) Polygalaçate de méthyle. $R-COOCH_3$.

Par action d'une solution étherée de diazométhane sur de l'acide polygalacique en suspension dans du méthanol, on obtient après recristallisation dans du méthanol, de belles aiguilles se sublimant à 220° avant de fondre à $250-252^\circ$ $[\alpha]_D = +44,5^\circ$.

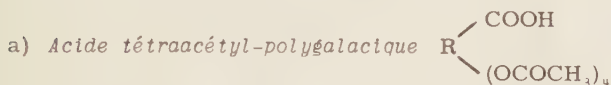
Les analyses élémentaires sont en bon accord avec la formule $C_{31}H_{50}O_6$: le dosage du groupe $-OCH_3$ de la fonction ester indique un pourcentage de 6.09, ce qui diffère peu du pourcentage théorique calculé pour un monoester : 5.97. Ces résultats, joints à ceux du titrage, montrent que l'acide polygalacique est un monoacide.

La saponification du polygalaçate de méthyle s'effectue très difficilement : on le récupère inchangé après ébullition avec de la potasse alcoolique à 12 % ; pourtant, par chauffage à reflux avec la potasse à 15 % dans l'éthylène glycol, il se saponifie en donnant de l'acide polygalacique. La difficulté avec laquelle s'effectue cette saponification suggère la présence d'un carboxyle tertiaire.

Le polygalaçate de méthyle est le dérivé le plus caractéristique de l'acide polygalacique. Sa grande solubilité dans la plupart des solvants organiques nous a permis d'effectuer sur lui des réactions qu'il était impossible de faire avec l'acide libre. De plus sa chromatographie a pu servir de critère de pureté pour l'acide polygalacique.

2 - FONCTION ALCOOL -

La présence de bandes OH dans les spectres infrarouges de l'acide et de l'ester polygalacique, ainsi que celle d'hydrogènes mobiles déterminés par la méthode de Zérévétinov, laissent prévoir l'existence de plusieurs hydroxyles dans la molécule de l'acide polygalacique. Les résultats de l'acétylation nous ont permis d'établir qu'ils étaient au nombre de 4.



Après action d'anhydride acétique sur l'acide polygalacique, on isole un acide tétraacétylé ; c'est une huile incolore que nous n'avons pas pu cristalliser, même après chromatographie et distillation.

Son spectre infrarouge ne présente plus de bandes OH.

Soumis à l'action du diazométhane, il fournit le tétraacétylpolygalaçate de méthyle cristallisé (voir ci-dessous).



L'action de l'anhydride acétique à froid sur une solution de polygalaçate de méthyle dans la pyridine permet d'obtenir un dérivé qui cristallise dans le méthanol (F 168-170°) ; $[\alpha]_D^{20} = +12.9^\circ$. C'est le tétraacétyl-polygalaçate de méthyle. En effet, son spectre infrarouge (figure 4), qui ne présente plus de bande OH, révèle, outre la bande à $1\,715\text{ cm}^{-1}$ due au $\text{C}=\text{O}$ de l'ester méthylique, les bandes caractéristiques des acétates à $1\,735\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$) et à $1\,248\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}-\text{O}$).

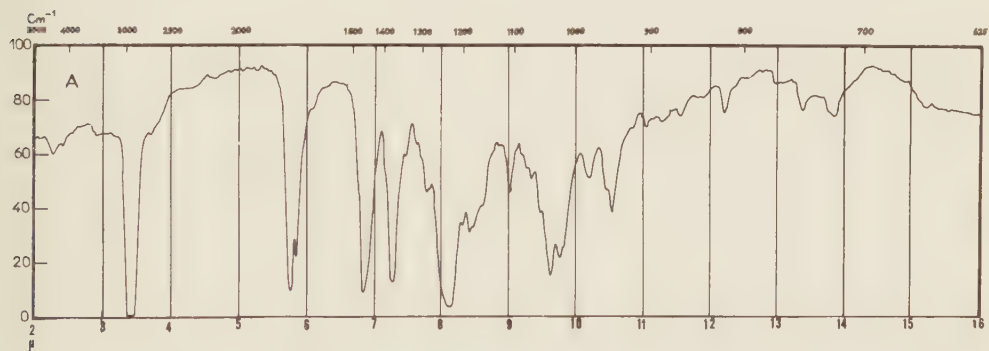


Figure 4 - Spectre d'absorption infrarouge du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle mesuré dans le nujol sur un appareil Baird.

Les analyses carbone-hydrogène et acétyle sont en bon accord avec la formule d'un tétraacétate ($\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_{10}$). La présence de quatre groupements acétyles se trouve confirmée par le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle que nous étudierons à la fin de ce chapitre.

c) *Acétylation partielle.*

Pour préparer le tétraacétyl-polygalaçate de méthyle, on laisse la réaction d'acétylation se poursuivre pendant 12 heures. Mais si l'on arrête cette réaction au bout de 4 heures seulement, on obtient un mélange d'esters plus ou moins acétylés que l'on peut séparer par chromatographie sur trisilicate de magnésium. On isole ainsi deux substances huileuses que nous n'avons pu obtenir à l'état cristallisé. Les premières fractions, éluées par du benzène contenant 10 % d'éther, distillent à 260-280° sous 0,05 mm. Elles sont constituées par un mélange de *triacétates*, ce qui ressort des résultats de l'analyse élémentaire et du dosage d'acétyle effectué sur le distillat. Les fractions éluées par un mélange benzène/éther (3/1) distillent à 230-250° sous 0,01 mm ; elles sont sans doute constituées par des produits *diacétylés*.

d) *Aldéhyde tétraacétyl-polygalacique.* $R^{11}-CHO$

L'acide tétraacétyl-polygalacique a été traité par le chlorure de thionyle et le chlorure d'acide brut ainsi préparé a été hydrogéné selon Rosenmund [58]. La chromatographie du mélange réactionnel a permis d'isoler l'aldéhyde tétraacétyl-polygalacique qui peut être cristallisé dans le méthanol (F 215-220°).

L'analyse élémentaire est en accord avec la formule $C_{38}H_{56}O_9$. Le spectre de RMN effectué sur ce composé (1) présente un pic à $\delta = 9,80$ ppm (2) caractéristique du proton d'un groupement aldéhydique $-C \begin{array}{c} H \\ \diagup \\ \diagdown \\ O \end{array}$ (voir ci-dessous p. 37) [48].

e) *Anhydride tétraacétyl-polygalacique.*

Nous avons isolé, à côté de l'aldéhyde décrit ci-dessus, un autre produit neutre, cristallisé (F 295-296°), $[\alpha]_D = +4^\circ$.

Son spectre infrarouge présente deux bandes que l'on peut attribuer aux vibrations CO caractéristiques des anhydrides [60] : l'une est située à 1800 cm^{-1} et l'autre à 1740 cm^{-1} est en partie confondue avec la bande d'absorption due aux groupements acétyles (1735 cm^{-1}). L'analyse élémentaire permet de lui attribuer la formule $C_{76}H_{110}O_{19}$.

Il s'agit probablement d'un anhydride qui se serait formé au cours de la préparation du chlorure de l'acide. Cette hypothèse s'est trouvée confirmée par le fait suivant : traité par de la potasse méthanolique, ce produit fournit par méthanolyse du polygalaçate de méthyle.

f) *Nature des hydroxyles.*

Deux hydroxyles sont engagés dans un groupement glycol-1.2. Ceci découle des faits suivants : le polygalaçate de méthyle se révèle à la chromatographie sur papier par le système acide périodique/benzidine [61]. Cette

(1) Ce spectre a été effectué par Monsieur Lehn (Faculté des Sciences, Strasbourg) que nous remercions vivement.

(2) Rappelons que ce nombre indique la valeur de δ exprimée en ppm. Quand la fréquence de l'appareil est de 60 mégacycles, on obtient la valeur du déplacement chimique exprimée en cps par l'équation suivante :

$$\delta_{\text{Si(CH}_3)_4}^{\text{int}} = \frac{\text{cps}}{60} \cdot 10^6 \text{ ppm} \quad [59]$$

méthode de révélation, fondée sur l'oxydation périodique des glycols-1.2, est couramment utilisée dans l'étude des substances polyhydroxylées, et notamment des sucres.

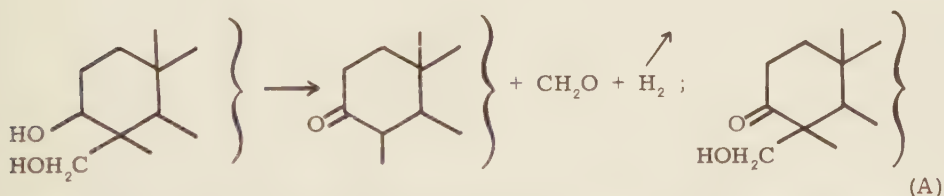
L'oxydation périodique quantitative, selon Fleury et Lange [56], effectuée sur le polygalaçate de méthyle, montre la consommation d'un seul équivalent de ce réactif.

Il ne se forme pas d'aldéhyde formique, ce qui exclut la présence d'un glycol du type : $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$.

La mise en évidence d'un groupement glycol-1.3 du type : $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$

résulte de l'étude du comportement du polygalaçate de méthyle à l'action du bronze de cuivre à 300°. Dans ces conditions, il se dégage du formaldéhyde ; on l'isole sous la forme de sa 2,4-dinitrophényl-hydrazone qui est identifiée par son R_f à la chromatographie sur papier selon [62a et b].

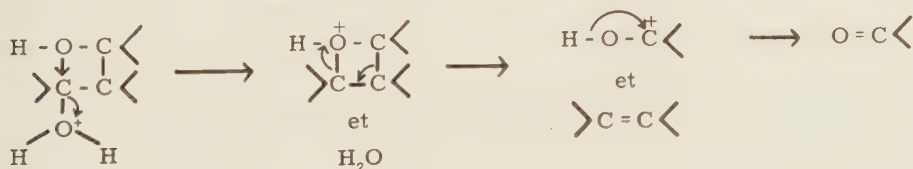
Cette réaction a déjà été maintes fois utilisée dans la chimie des triterpènes [63] [26]. Heywood et Kon l'appliquent à l'acide bassique [64]. Ils la considèrent comme spécifique des glycols-1.3 (secondaire-primaire), et lui attribuent le mécanisme ci-dessous :



La déshydrogénation des alcools secondaires en cétone est un phénomène bien connu (procédé industriel de Sabatier et Senderens [65]). Dans le cas des glycols 3,23 (ou 24) de la série triterpénique il se forme un β céto (A) qui se scinde, par le mécanisme inverse de l'aldolisation, en cétone et formaldéhyde.

Nous avons pu confirmer la présence d'un glycol-1.3 de la façon suivante : au cours d'une étude sur quelques réactions inverses, Madame J. Polonsky a montré que des groupements tels que $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ | \quad | \\ \text{OH} \end{array}$ pouvaient

être facilement identifiés, sur quelques milligrammes de substance, par la mise en évidence du formaldéhyde libéré au cours d'une scission acide. Zimmerman et English [66] ont étudié le mécanisme de cette réaction de scission qui procède de la manière suivante :



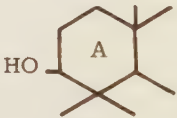
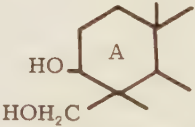
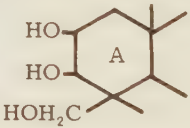
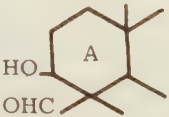
Lorsque l'un des groupes alcool est primaire, il y a formation d'aldéhyde formique.

Cette réaction est l'inverse de la réaction de Prins qui consiste à synthétiser les glycols-1,3 en condensant un composé carbonylé sur un alkène.

La technique employée par Madame Polonsky est celle du test d'Eegriwe à l'acide chromatropique [67], modifiée par Schmidt [68] pour mettre en évidence le groupement dioxyméthylène $-O-CH_2-O-$: on chauffe la substance à tester avec de l'acide phosphorique à 66 % ; on distille goutte à goutte en gardant un volume constant par addition d'eau. L'aldéhyde formique est entraîné dans le distillat où on l'identifie par la coloration rouge qu'il donne avec l'acide chromatropique.

Le tableau II résume les résultats que nous avons obtenus en effectuant cette expérience sur divers triterpènes : seuls ceux qui possèdent dans leur molécule un groupement glycol-1,3 dont un hydroxyle primaire donnent une réaction positive.

Tableau II

Composé	Groupements fonctionnels présents	Coloration obtenue avec l'acide chromatropique
Acide oléanolique	- COOH ; 	Aucune
Hédéragénine	- COOH ; 	Rouge
Acide asiatique	- COOH ; 	Rouge
Acide quillaïque	$\begin{matrix} -C- \\ \\ OH \end{matrix} - \begin{matrix} C- \\ \\ COOH \end{matrix}$; 	Aucune
Polygalaçate de méthyle		Rouge

Résultats de l'action de l'acide phosphorique sur quelques triterpènes.

3 - DOUBLE LIAISON -

A première vue, il semblerait que le polygalaçate de méthyle fût un composé saturé : son spectre ultraviolet ne présente pas d'absorption notable au-dessus de 210 m μ ; de plus, il est très résistant à l'hydrogénation catalytique, même dans des conditions énergiques (PtO₂ Adams, 150°, 100 atm.).

Cependant l'obtention d'une coloration jaune avec le tétranitrométhane indique clairement la présence d'une double liaison. Nous l'avons mise en évidence par la préparation d'une cétone $\alpha\beta$ insaturée en oxydant le -CH₂- situé en α . Cette méthode, très employée dans la chimie des triterpènes, permet de détecter les doubles liaisons inertes ou peu réactives [69].

Par oxydation du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle en solution dans la pyridine à 50°, par du MnO₄K aqueux à 20 %, on obtient une substance qui, après recristallisation dans l'éther additionné d'éther de pétrole, fond à 160-162°, $[\alpha]_D = +12,7^\circ$. Le spectre ultraviolet de ce composé présente, comme les cétones $\alpha\beta$ insaturées de la série triterpénique [15] un maximum à 249 m μ ($\log \epsilon = 4,11$) (figure 5). Son spectre infrarouge comporte, outre les bandes acétyle et ester à 1735 et 1720 cm⁻¹, une bande d'absorption à 1675 cm⁻¹ que l'on peut attribuer au C = O d'une cétone conjuguée. L'analyse carbone-hydrogène permet de lui attribuer la formule C₃₉H₅₆O₁₁, c'est-à-dire possédant un O de plus et 2 H de moins que le produit de départ. C'est donc bien le céto-tétraacétyl-polygalaçate de méthyle que nous avons obtenu ici.

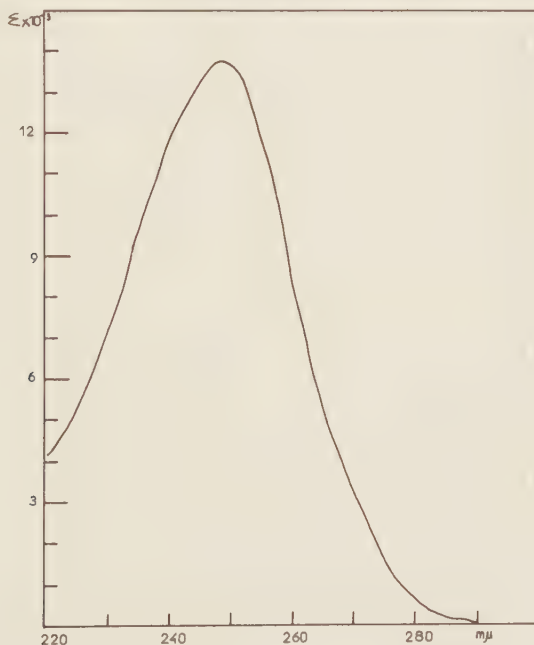
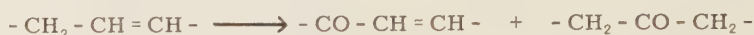


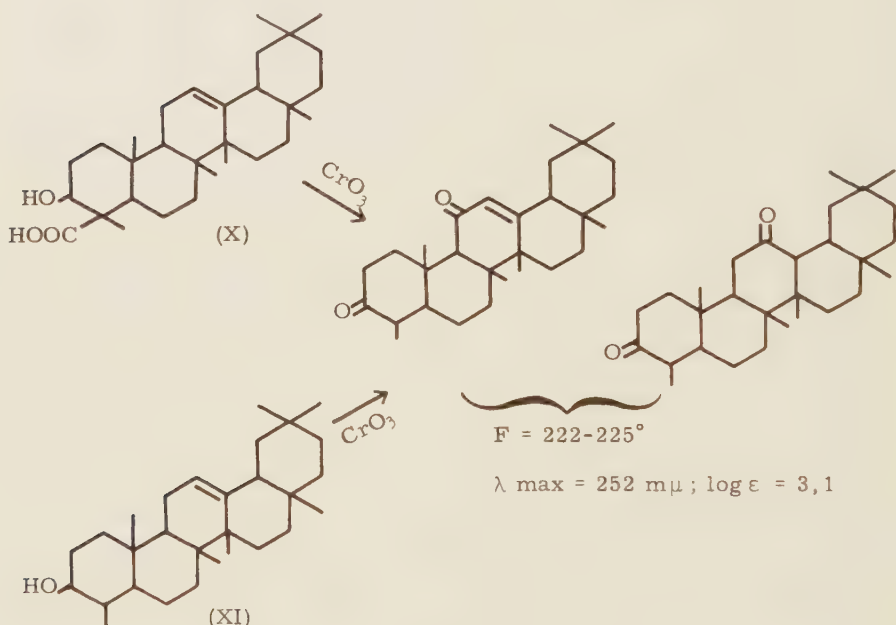
Figure 5 - Spectre UV (dans l'alcool) : céto-tétraacétyl-polygalaçate de méthyle.

Nous avons au préalable essayé de préparer cette cétone au moyen d'acide chromique en solution dans l'acide acétique. Nous avons isolé, après

chromatographie, une substance cristallisée, F 180-187°, dont l'analyse élémentaire était en accord avec la formule $C_{39}H_{56}O_{11}$. Ce composé ne pouvait être constitué par la seule cétone $\alpha\beta$ insaturée, malgré la présence d'un maximum à 248 m μ dans son spectre ultraviolet, parce que le coefficient d'absorption en était trop faible ($\log \epsilon = 3.73$). Il s'agissait sans doute de la cétone insaturée mélangée à une cétone saturée qui se serait formée par oxydation de la double liaison :



La formation de tels composés a été notée par Ruzicka lors de l'oxydation chromique de l'acide α boswellique (X) [70] et de la nor- β -amyrine (XI) [71] :



L'étude du spectre de RMN du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle confirme les résultats que nous avons obtenus par des méthodes chimiques (figure 6).

Il présente 4 pics aigus à $\delta = 1.9$; 2 ; 2.03 ; et 2.05 ppm dans la région de résonance des groupes acétyles, correspondants à 12 hydrogènes sur la courbe d'intégration, résultats en bon accord avec la présence de quatre acétates.

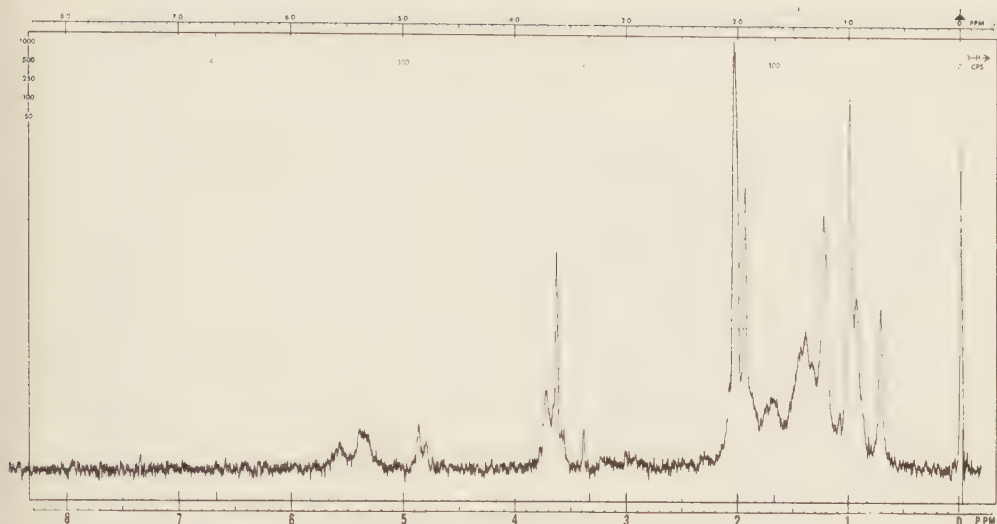
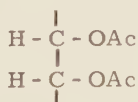


Figure 6 - Spectre de RMN du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle mesuré dans CCl_4 .

A $\delta = 3,76$ ppm, on observe un pic (singlet) correspondant aux 2 protons du méthylène d'une fonction acétate primaire du type $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OAc}$ (voir p. 45).

Dans la région de résonance des protons vinyliques, on observe un triplet assez mal résolu ($\delta = 5.58$ ppm) dû à un proton vinylique, ce qui indique la présence d'une double liaison trisubstituée. L'allure de ce pic (triplet) confirme la présence d'un méthylène en α de la double liaison.

Aux alentours de ce triplet, on remarque un ensemble de pics que l'on doit attribuer aux protons du groupement :



En effet, les études de Lemieux et coll. [72] montrent que de tels protons sont toujours déplacés vers les champs plus faibles.

Nous approfondirons plus loin l'étude de cette région (voir p. 50).

A ce stade de nos recherches, il a été prouvé que l'acide polygalactique contient dans sa molécule les groupements fonctionnels suivants :

- un carboxyle ;
- quatre hydroxyles ; deux sont engagés dans un groupement glycol-1,2 ; un alcool primaire est situé en β d'un hydroxyle pour former un glycol-1,3 ;
- une double liaison "inerte" adjacente d'un $-\text{CH}_2-$.

Pour obtenir ces résultats, nous avons été amenés à préparer 8 dérivés dont 5 à l'état cristallisé. Les analyses carbone-hydrogène, méthoxyle et acétyle effectuées sur ces composés ont permis de confirmer la formule $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_6$ pour l'acide polygalactique.

CHAPITRE III

RATTACHEMENT DE L'ACIDE POLYGALACIQUE AUX ACIDES TRITERPÉNIQUES

La formule brute de l'acide polygalacique, ainsi que la mise en évidence d'un carboxyle, de quatre hydroxyles et d'une double liaison permettent de lui attribuer une structure comportant 5 cycles. Cette nature pentacyclique, jointe au fait que l'acide polygalacique est une sapogénine, nous a conduit à le considérer comme un acide triterpénique du groupe de l' α ou de la β -amyrine.

Cette hypothèse a déterminé le choix des réactions à employer pour établir l'identité de constitution entre cet acide et les acides triterpéniques.

Nous avons au préalable vérifié si l'acide polygalacique donnait les *réactions colorées* des triterpènes ; puis nous nous sommes efforcés d'*éliminer ses fonctions oxygénées*, afin d'obtenir un hydrocarbure connu du groupe de l'oléane ou de l'ursane (c'est-à-dire du groupe de la β ou de l' α -amyrine).

1 - REACTIONS COLOREES -

a) Réaction de Lieberman-Burchard [73].

Elle consiste à faire réagir, sur une solution chloroformique du produit étudié, l'anhydride acétique additionné de SO_4H_2 concentré. Dans ces conditions, le polygalaçate de méthyle donne la coloration rouge spécifique des triterpènes, alors que, avec les stérols, la coloration vire rapidement du rose au vert.

b) Réaction de Noller [74].

Le réactif décrit par Noller et ses collaborateurs en 1942 consiste en une solution de Cl_4Sn à 0,01 % dans le chlorure de thionyle. Une languette de papier filtre sur laquelle on a déposé une trace de polygalaçate de méthyle est exposée pendant quelques minutes aux vapeurs de ce réactif. Une tache rouge apparaît là où l'ester a été déposé. Cette réaction est positive dans de nombreux cas et n'est pas spécifique des triterpènes.

2 - SQUELETTE CARBONE DE L'ACIDE POLYGALACIQUE -

Nous avons appliqué à l'acide polygalacique une méthode très employée dans la chimie des triterpènes [33] [75], à savoir l'élimination d'une ou plusieurs fonctions oxygénées, afin d'obtenir soit un composé triterpénique moins oxydé, soit un hydrocarbure de structures connues.

L'une des étapes de cette méthode est l'élimination totale ou partielle des hydroxyles de la molécule. On y parvient par la série de réactions suivantes :



On connaît de nombreux exemples où une partie seulement des fonctions alcool sont transformées en méthylène : dans ce cas, la réaction d'oxydation s'effectue sur un composé où certains hydroxyles sont bloqués sous forme d'acétate ou de dioxolane. Après réduction des carbonyles formés et libération des hydroxyles restants, on retrouve alors un acide plus simple et déjà connu. Nous ne nous sommes pas arrêtés à cette méthode d'élimination partielle puisque, comme nous l'avons déjà vu, les di- et triacétates que nous avons obtenus n'étaient pas cristallisés.

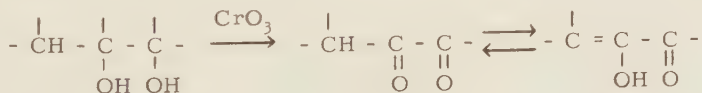
Nous nous sommes alors proposé d'éliminer simultanément les quatre hydroxyles de l'acide polygalactique.

Nous pensions que l'oxydation suivie de réduction appliquée au polygalactate de méthyle fournirait un ester facilement identifiable, ce qui nous permettrait à la fois d'élucider la nature de son squelette carboné et l'emplacement du carboxyle. Mais les résultats obtenus nous ont amenés à modifier légèrement notre façon de voir.

a) Oxydation chromique du polygalactate de méthyle.

Nous avons choisi la méthode décrite par Jones [76] ; elle avait été mise au point pour oxyder les hydroxyles des composés acétyléniques tout en évitant la formation de produits secondaires dus à une attaque éventuelle de la triple liaison par les agents oxydants. Cette méthode, très douce, consiste à faire réagir un mélange $\text{CrO}_3/\text{SQ}_4\text{H}_2/\text{H}_2\text{O}$ sur une solution acétonique du produit à 5°. Les concentrations des réactifs sont calculées de manière à former une couche supérieure constituée essentiellement par la solution acétonique du produit déjà oxydé ; la couche inférieure est une solution saturée de sels de chrome. Ce mode opératoire a l'avantage de soustraire les produits cétoniques à l'influence du milieu oxydant ; de plus, ce procédé permet de doser la quantité d'oxydant ajouté car le moindre excès d'acide chromique colore en jaune la couche supérieure d'ordinaire incolore. Nous avons trouvé cette technique supérieure aux autres méthodes d'oxydation chromique : CrO_3 dans l'acide acétique ou complexe $\text{CrO}_3/\text{pyridine}$; ces dernières fournissent toujours une petite proportion de produit ayant une fonction cétone en α de la double liaison, ce qui diminue le rendement de la réaction.

Le polygalactate de méthyle oxydé par le réactif de Jones fournit 48 % de produit amorphe, insoluble dans la soude diluée. Ce produit donne une réaction positive (coloration rouge) avec le chlorure ferrique, et son spectre ultraviolet présente, en solution éthanolique neutre, un maximum à 279 m μ ($\log \epsilon = 3.69$) qui est déplacé en solution alcaline à 325 m μ ($\log \epsilon = 3.41$). Ces propriétés doivent être attribuées à la présence d'une α dicétone énolisable (diosphénol) provenant de l'oxydation du glycol 1,2.



Ceci prouve que l'un des carbones situé en α du groupement glycol 1,2 porte au moins 1 hydrogène.

La chromatographie sur trisilicate de magnésium-célite ne permet pas de séparer un dérivé cristallisé.

b) Réduction du produit d'oxydation du polygalaçate de méthyle.

Ce produit amorphe, dont le spectre infrarouge ne présente plus de bande OH, est soumis à la réduction selon la méthode de Wolff-Kishner modifiée par Huang-Minlon [77].

Après chromatographie sur trisilicate de magnésium et de nombreuses cristallisations, nous avons réussi à isoler, à partir des fractions éluées par l'éther de pétrole, une substance cristallisée en paillettes brillantes qui fondent à $155-157^\circ$, $[\alpha]_D = +26^\circ 3$.

Son spectre infrarouge ne présente plus aucune bande d'absorption entre 1600 et 1800 cm^{-1} . Il s'agit donc d'un hydrocarbure.

L'analyse élémentaire ne permet pas de déterminer avec précision la formule brute de ce composé ; elle s'accorde avec la formule $C_{28}H_{46}$ que nous avons établie par détermination du poids moléculaire par spectrométrie de masse. Le spectre de masse de l'hydrocarbure obtenu montre, en effet, un pic moléculaire à m/e 382. (voir figure 7).

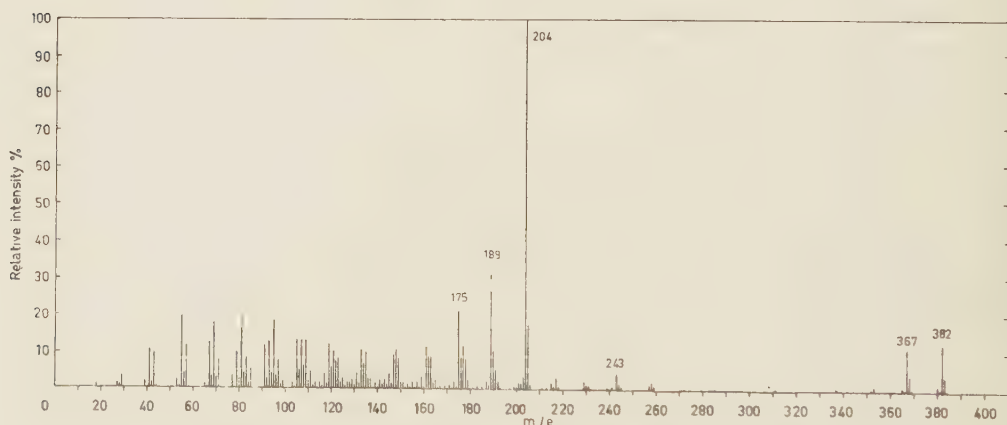
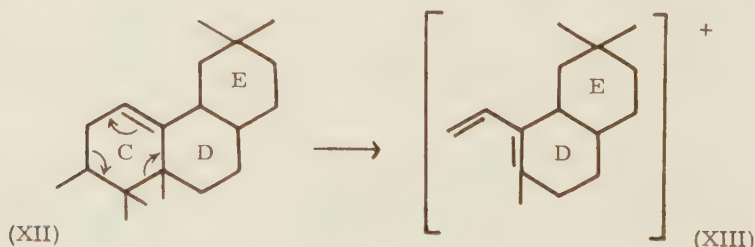


Figure 7 - Spectre de masse du trans-hédérabétulène.

On remarque, en plus du pic moléculaire, un pic de base à m/e 204. Il peut être attribué à l'ion $C_{15}H_{24}$ (XIII) qui se forme par scission du cycle C d'un hydrocarbure triterpénique tel que (XII), selon le schéma suivant :



Djerassi [47] a pu montrer que cette coupure est générale pour les composés triterpéniques ayant une double liaison en 12, 13 (voir p. 12).

Outre ces deux pics, on observe deux pics à m/e 367 et m/e 189 qui proviennent respectivement des ions $(M - CH_3)^+$ et $(XIII - CH_3)^+$.

Nous avons identifié le composé $C_{28}H_{46}$ au 24,28 - dinor (17 α) oléana-12-ène (XIV) qui est aussi nommé *trans*-hédérabétulène ou *nor*-hédérabétulène : les constantes physiques sont comparables (tableau III) et l'on n'observe pas d'abaissement de point de fusion par mélange avec un échantillon authentique (1).

Les spectres infrarouges de ces deux hydrocarbures sont rigoureusement identiques comme le montre la figure 8.

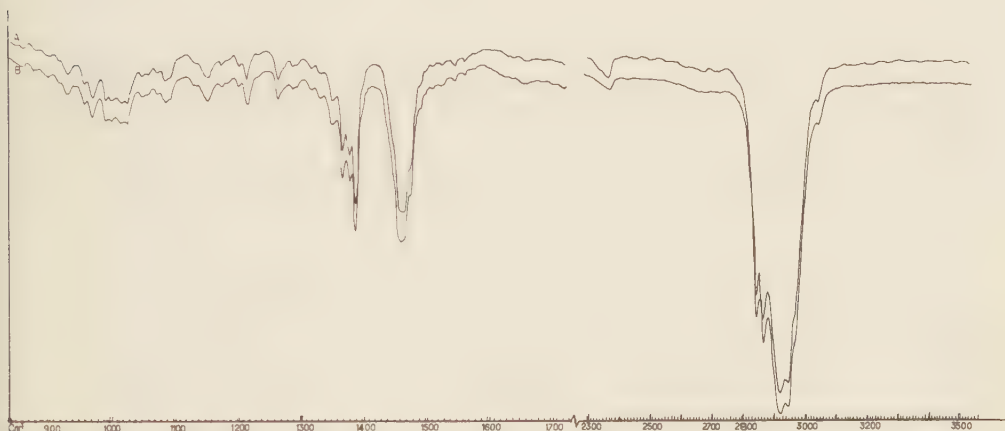
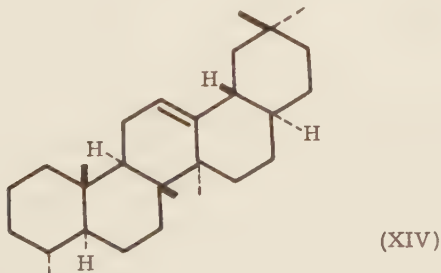


Figure 8 - Spectres d'absorption infrarouge de l'hydrocarbure (XIV) mesuré dans CCl_4 sur un appareil Unicam :

A - Composé (XIV) préparé à partir de l'acide polygalacique.

B - Echantillon authentique de *trans*-hédérabétulène.



(1) Nous devons à l'amabilité du professeur D.H.R. Barton un échantillon de *trans*-hédérabétulène authentique et nous l'en remercions vivement.

Tableau III

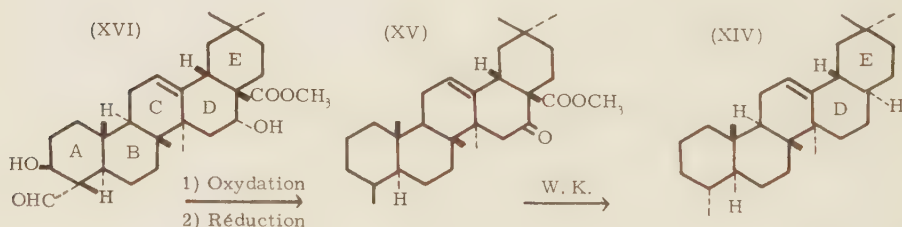
Composé	F	$[\alpha]_D$
Trans-hédérabétulène	157°	+ 33° (c = 1.6, hexane)
Carbure préparé à partir d'acide polygalactique	157°	+ 26°31 (c = 0.38, CHCl ₃)

En conclusion, l'hydrocarbure résultant de l'élimination de toutes les fonctions oxygénées de l'acide polygalactique est bien le 24.28-dinor (17 α)-oléana-12-ène.

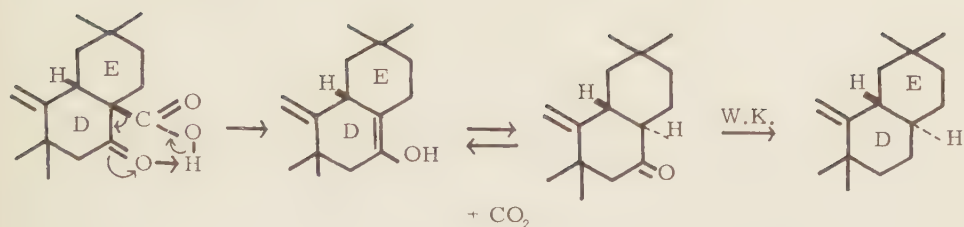
Ce résultat fondamental établit la charpente carbonée de l'acide polygalactique, ainsi que la position de sa double liaison. 28 atomes de carbone sont ainsi situés dans un système pentacyclique identique à celui de la β -amyrine (II).

Cependant, l'obtention du trans-hédérabétulène ne permet pas de préjuger du mode de fusion des cycles D et E dans la molécule de l'acide polygalactique.

En effet, Kon et Soper [78] obtiennent cet hydrocarbure en partant d'un dérivé (XV) du quillaïate de méthyle (XVI) par la série de réactions suivantes :



On voit que les cycles D et E se trouvent en trans dans l'hydrocarbure alors qu'ils étaient en cis dans le composé de départ. Cette isomérisation s'explique par les conditions et le mécanisme de la formation de cet hydrocarbure. La fonction ester méthylique présente dans le composé (XV) se saponifie au cours de la réaction de Wolff-Kishner et le céto-acide ainsi formé se décarboxyle. Le mécanisme de cette décarboxylation schématisé plus bas, montre qu'il y a formation d'un énol ; on conçoit que la cétonisation puisse conduire au composé ayant les cycles D et E en trans [79, 80].



Djerassi a fait remarquer [37] que la décarboxylation de tels céto-acides permettait de passer de la forme stable que constitue le système perhydrophénanthrénique trans-syn-cis des cycles C,D,E à la forme instable de l'isomère trans-syn-trans. En effet, au cours d'études approfondies sur les perhydrophénanthrènes [81], Linstead a montré que la cétone (XVII) ne pouvait pas être transformée en cétone (XVIII) au cours d'un essai d'équilibration. Cette expérience est remarquable car elle prouve que le système contenant le plus de jonctions trans n'est pas toujours le plus stable [82] ; il a été établi qu'une structure trans-syn-trans exigeait la conformation *bateau* pour le cycle central [83], ce qui rend le système instable.

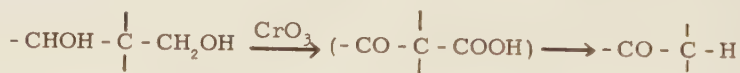


CHAPITRE IV

POSITION DES FONCTIONS OXYGÉNÉES

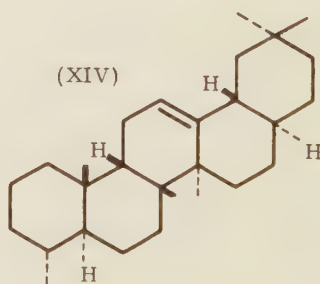
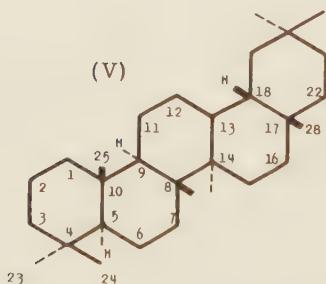
La formation d'un hydrocarbure dinor, $C_{28}H_{46}$ (trans-hédérabétulène), à partir de l'acide polygalacique par oxydation suivie de réduction, peut s'expliquer par la décarboxylation de deux groupements β -céto-acides formés au cours de ces réactions.

Un groupement β -céto-acide provient sans doute de l'oxydation du glycol-1,3 du type $-\text{CHOH}-\overset{\textstyle |}{\underset{\textstyle |}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OH}$ que nous avons déjà mis en évidence (p.25) dans le polygalaçate de méthyle.



Le deuxième groupement β -céto-acide doit impliquer le carboxyle de l'acide polygalacique ; par conséquent un hydroxyle doit se trouver en β de celui-ci. L'existence d'un groupement : $-\text{CHOH}-\overset{\textstyle |}{\underset{\textstyle |}{\text{C}}}-\text{COOH}$ est confirmée par décarboxylation déshydratante, comme nous le verrons plus loin.

Le fait que la structure carbonée de l'hydrocarbure $C_{28}H_{46}$ (XIV) diffère de celle de l'oléane (V) par la perte de deux atomes de carbone en position 4 et 17 (C_{24} et C_{28}) est une bonne présomption que le carboxyle et l'alcool primaire se trouvent chacun dans une de ces positions ; mais cela n'en constitue pas une preuve absolue. Nous avons pu prouver qu'il en était ainsi et plus précisément que le carboxyle se trouve en C_{28} et l'alcool primaire en C_{23} (1).



(1) La décarboxylation qui a lieu dans le cycle A conduit à la conformation équatoriale du méthyle en position 4 (C_{23}) quelque qu'ait été sa conformation dans l'acide polygalacique (voir p. 34).

1 - POSITION DU CARBOXYLE

La saponification difficile du polygalaçate de méthyle suggérait la *nature tertiaire* du carboxyle que nous avons confirmée par la préparation de l'aldéhyde tétraacétyl-polygalacique (voir p. 24). Le spectre RMN de ce produit (figure 9) révèle un pic à $\delta = 9.80$ ppm caractéristique du proton d'un aldéhyde. Ce pic est un singlet ce qui exclut la présence d'un groupement : $\text{-}\underset{\text{I}}{\text{CH}}\text{-CHO}$.

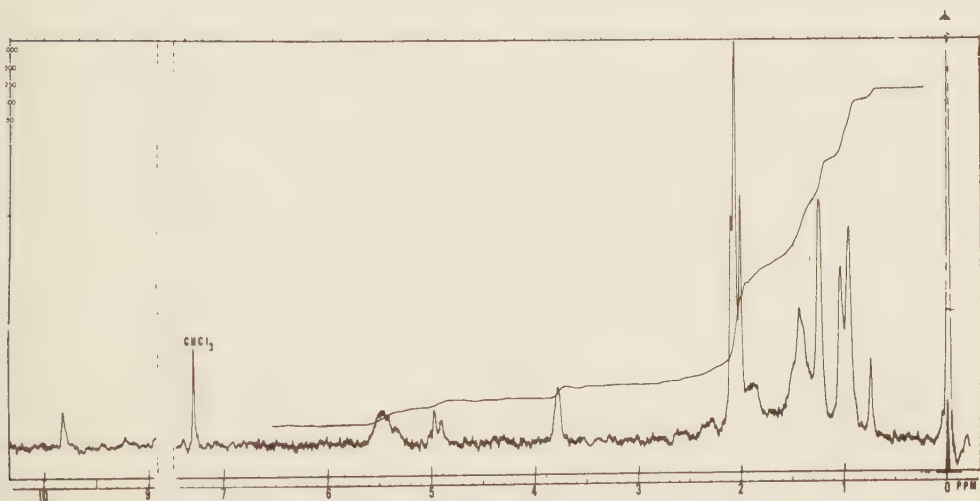


Figure 9 - Spectre de RMN de l'aldéhyde tétraacétyl-polygalacique, mesuré dans le chloroforme deutérié.

La *nature tertiaire* du carboxyle limite le nombre de positions possibles pour le carboxyle à 5 (4, 5, 9, 17, 18).

La position $\text{C}_{17}(\text{C}_{28})$ du carboxyle ressort des considérations suivantes :

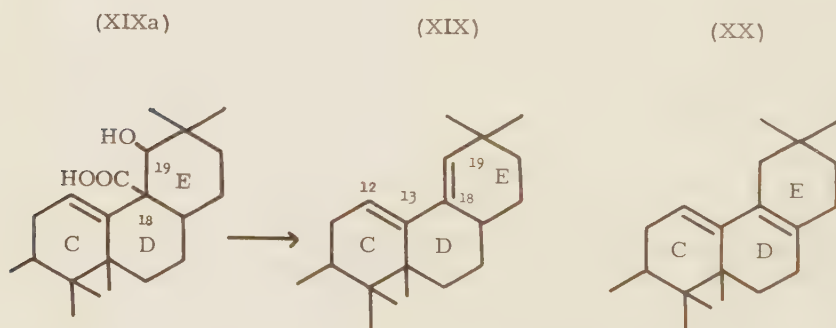
- la longueur du spectre de RMN du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle, comptée à partir de la raie du chloroforme prise comme zéro jusqu'au dernier signal du spectre, est supérieure à 390 cps, ce qui d'après les études de Glick et al. [84] est caractéristique d'un triterpène ayant un groupement carbométhoxyle en C_{28} . En effet, bien qu'ils n'aient encore trouvé aucune explication théorique à ce phénomène, ces auteurs ont constaté que, dans tous les cas, la longueur du spectre de RMN des triterpènes dépendait de la nature du groupement situé en C_{28} : elle est inférieure à 390 cps pour les groupements -CH_3 ou CH_2OH ; et supérieure à cette valeur pour la fonction -COOCH_3 .

De plus, la position du pic que l'on assigne aux hydrogènes du méthyle de la fonction $-\text{COOCH}_3$ est $\delta = 3.63$ ppm, ce qui est caractéristique de la position de cette fonction en C_{28} . Lorsque le groupement $-\text{COOCH}_3$ est situé sur les carbones 24 ou 30, la position du pic correspondant au CH_3 varie de $\delta = 3.70$ à 3.65 ppm.

- L'acide polygalacique subit une décarboxylation déshydratante, ce qui confirme d'ailleurs la présence d'un hydroxyle en β du carboxyle [85]. En effet la pyrolyse de l'acide polygalacique ($280-300^\circ$ sous $0,05$ mm) conduit à un produit neutre qui cristallise dans l'acétate d'éthyle ($F_{220-230^\circ}$, $[\alpha]_D^{20} + 40,2^\circ$). Les résultats de l'analyse carbone-hydrogène de ce produit indiquent la formule $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_3$ possédant H_2O et CO_2 de moins que l'acide.

Son spectre infrarouge ne présente plus de bande CO ; il s'agit donc d'un triol, résultant de la décarboxylation de l'acide.

Son spectre ultraviolet montre une bande d'absorption à $243 \text{ m}\mu$ caractéristique d'un diène conjugué situé dans deux cycles différents [86] [87]. La double liaison créée est donc conjuguée avec celle qui préexistait dans la molécule, ce qui indique que le carboxyle se trouve au voisinage de la double liaison située en 12-13. On doit attribuer au composé diénique l'une des deux structures (XIX)⁽¹⁾ ou (XX).



La faible valeur trouvée pour le coefficient d'absorption ($\epsilon = 2750$) s'explique par une isomérisation partielle du composé formé par décarboxylation déshydratante. Par chauffage en milieu acide, on peut d'ailleurs compléter l'isomérisation : on obtient ainsi le diène conjugué (XX), $F_{224-230^\circ}$, $[\alpha]_D^{20} + 68,7^\circ$ dont l'absorption ultraviolette ($\lambda_{\text{max}} : 236$ et $243 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 14800$ et 15900 respectivement) (figure 10) est caractéristique de deux doubles liaisons conjuguées, transoïdes, situées dans des cycles différents (87). On peut exclure la formule (XIXa) qui fournirait d'emblée le diène, conjugué, cisoïde (XIX) : en effet, un tel composé doit avoir une absorption à $243 \text{ m}\mu$ avec un coefficient d'absorption $\epsilon = 10.000$. En conclusion, le produit de décarboxylation a la structure (XXI) ayant une double liaison en 16-17 ou en 17-22.

On obtient d'autre part ce même composé en faisant refluer une solution d'acide polygalacique et de quinoléine

Le mécanisme de cette décarboxylation déshydratante [88] [89] est indiqué dans le schéma suivant :

(1) Le composé (XIX) se serait formé par la décarboxylation déshydratante de (XIXa).

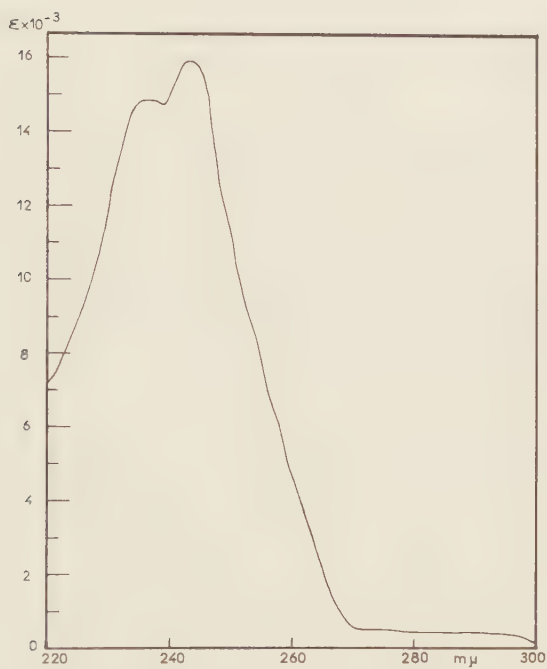
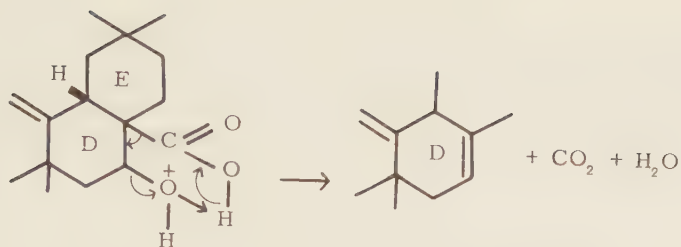
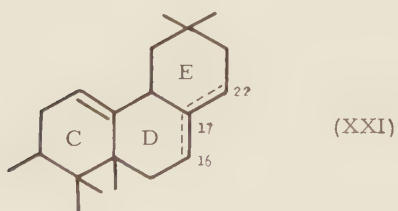


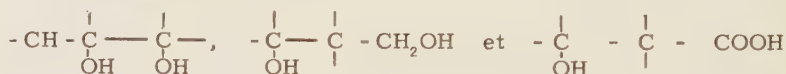
Figure 10 - Spectre U.V. (dans l'alcool) : Diène conjugué (XX).



En résumé, par la préparation de l'aldéhyde tétraacétyl-polygalacique, nous avons prouvé la nature tertiaire du carboxyle de l'acide polygalacique et, par les résultats de la décarboxylation déshydratante, nous avons montré que ce carboxyle se trouvait en C₂₈ et qu'un des hydroxyles se trouvait en C₁₆ ou en C₂₂. Ces résultats sont en accord avec les données de la résonance magnétique nucléaire.

2 - POSITIONS DES HYDROXYLES

Nous avons montré (p.36 et 25) que les hydroxyles de l'acide polygalacique étaient engagés dans les groupements :



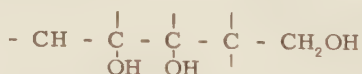
a) Hydroxyles des fonctions glycols -1,2 et -1,3.

La détermination de l'emplacement de ces hydroxyles ressort de l'étude du triol C₂₉H₄₆O₃ (XXII) obtenu au cours de la décarboxylation déshydratante de l'acide polygalacique.

Ce composé consomme un équivalent de réactif au cours d'une oxydation périodique quantitative et, de ce fait, possède encore le groupement glycol-1,2.

D'autre part, il libère du formaldéhyde par action d'acide phosphorique à chaud ; nous avons montré (p. 25) que cette réaction nous avait permis d'identifier la présence d'un glycol-1,3 secondaire-primaire dans le polygalacate de méthyle.

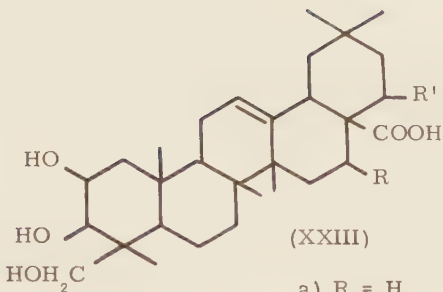
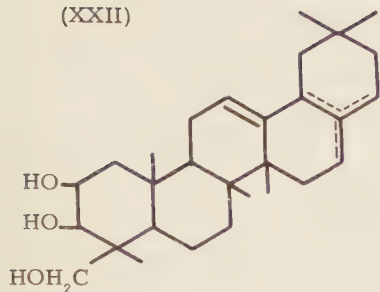
Il résulte de ce qui précède que le triol C₂₉H₄₆O₃ possède à la fois les groupes 1,2 et 1,3 glycols et par conséquent l'enchaînement :



Le seul emplacement possible pour ce motif structural est le cycle A ; trois des quatre hydroxyles de l'acide polygalacique se trouvent donc placés respectivement sur les carbones 2,3 et 23 ou 24. Notons que les deux autres acides triterpéniques tétrahydroxylés de structure connue, à savoir l'acide terminolique et l'acide tomentosique, ont aussi trois hydroxyles situés dans ces positions.

On peut donc attribuer au triol C₂₉H₄₆O₃ la structure (XXII) et à l'acide polygalacique la structure (XXIII) où seul reste à déterminer l'emplacement du quatrième hydroxyle.

(XXII)



a) R = H
R' = OH

b) R = OH
R' = H

b) *Quatrième hydroxyle :*

Afin de déterminer la position de l'hydroxyle situé en β du carboxyle, c'est-à-dire en 16 ou 22, nous avons cherché à transformer l'acide polygalactique en un composé comparable à un dérivé d'un acide triterpénique déjà connu et présentant une fonction oxygénée dans l'une de ces positions. Seul le 16-céto-24-nor-oléana-12-ène-28-oate de méthyle (XXIV) ne possède plus de fonctions oxygénées dans le cycle A. Kon et Elliot [12] en décrivent la préparation à partir de l'acide quillaïque (XVIa) : le quillaïate de méthyle (XVIb) est oxydé par l'acide chromique en un dicéto-ester (XXV) ; puis ce dernier fournit par réduction partielle, selon Clemmensen [90] le composé (XXIV). Les auteurs pensent que le fort encombrement stérique du carbonyle en position 16 explique sa faible réactivité dans les conditions de la réduction par le zinc en milieu acide.

Nous avons pu préparer ce composé (XXIV) à partir d'acide quillaïque, que nous devons à l'amabilité du professeur O. Jeger et du professeur D. Arigoni.

Puis, nous avons essayé de transformer l'acide polygalactique en un ester ayant un carbonyle en 16 ou en 22 et ne possédant plus de fonctions oxygénées sur le cycle A.

Dans ce but, nous avons soumis le produit d'oxydation chromique du polygalactate de méthyle à la réduction selon Clemmensen dans les conditions précisées par Kon et Elliott [12], afin de comparer le produit résultant de cette réaction avec le composé (XXIV) préparé à partir de l'acide quillaïque. On isole une partie neutre qui, chromatographiée sur trisilicate de magnésium, fournit, après recristallisation dans l'acétone, de beaux cristaux fondant à 178-180°, $[\alpha]_D = -5^\circ$. L'analyse élémentaire est en bon accord avec la formule $C_{30}H_{46}O_3$ d'un monocéto ester. Son spectre infrarouge présente deux bandes CO à 1715 et 1740 cm^{-1} (ester et cétone). Son spectre de résonance magnétique nucléaire présente des pics à $\delta = 2.87, 2.59, 2.07, 1.80$ ppm, qui constituent un système AB d'après la nomenclature de Pople [48]. Ces pics correspondent aux hydrogènes non équivalents du méthylène situé en α d'un carbonyle. Le céto-ester ne donne pas de coloration avec le méta-dinitro benzène en milieu alcalin (réaction de Zimmermann [91], de même que d'autres triterpènes possédant un groupement $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ très encombré, en position 11, 12 et 16 [92].

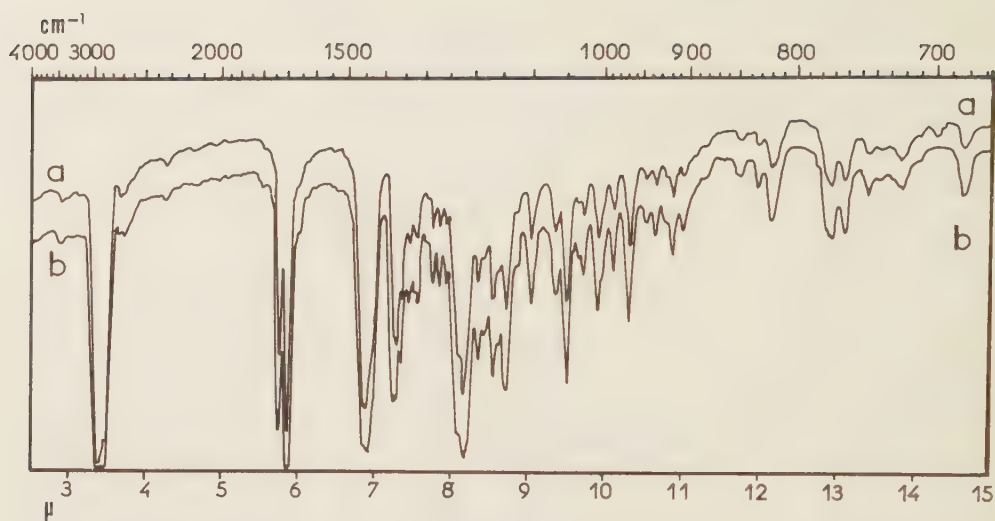


Figure 11 - Spectre d'absorption infrarouge, mesuré dans le nujol sur un appareil Perkin-Elmer : composé (XXIV), a) préparé à partir de l'acide quillaïque - b) préparé à partir de l'acide polygalacique.

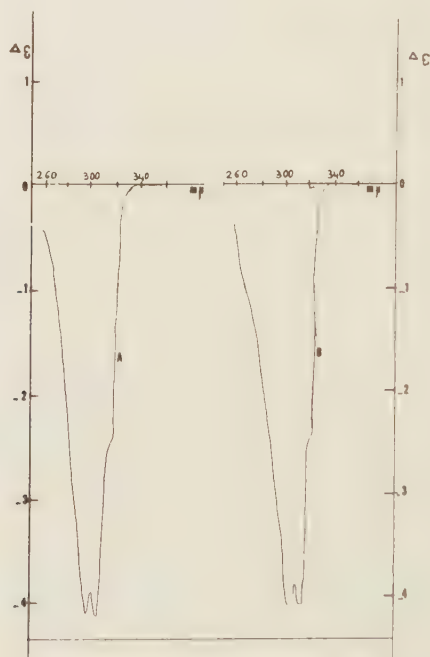


Figure 12 - Dichrogrammes : composé XXIV. A) préparé à partir de l'acide polygalacique - B) préparé à partir de l'acide quillaïque.

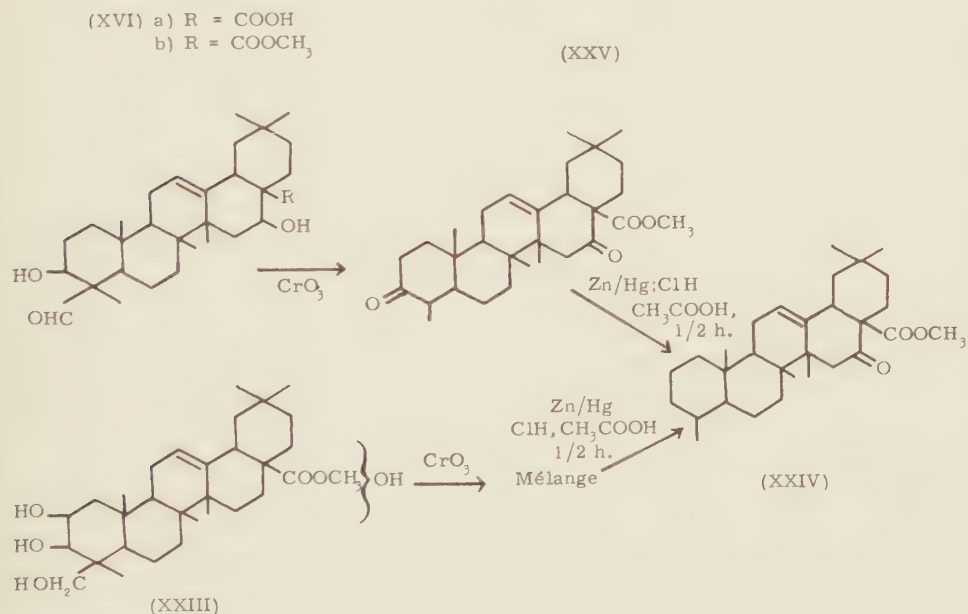
Nous avons comparé ce composé avec l'échantillon authentique du composé (XXIV) que nous avons préparé. L'identité de ces deux produits ressort :

- de l'identité de leur *point de fusion* (on n'observe pas d'abaissement du point de fusion par mélange des deux composés) et de leurs spectres infrarouges (figure 11) ;

- de l'identité de *diagrammes de poudre aux rayons X*⁽¹⁾

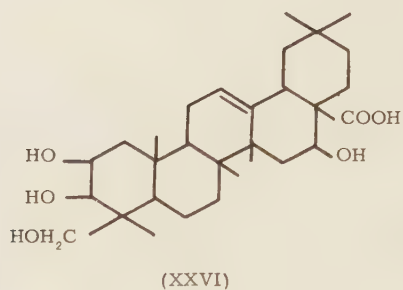
- de l'identité de leurs spectres de *dichroïsme circulaire*⁽¹⁾ (figure 12). Ces derniers présentent l'effet Cotton fortement négatif qui caractérise les cétones en position 16 dans les composés triterpéniques [37].

En résumé, le composé obtenu par oxydation du polygalaçate de méthyle suivie de réduction partielle est bien le 16-céto-24-nor-oléana-12-ène-28-oate de méthyle et par conséquent, le quatrième hydroxyle de l'acide polygalacique se trouve en 16.



(1) Nous remercions vivement Mademoiselle Boissier et Mademoiselle Herrmann qui ont effectué ces mesures.

En conclusion, nous pouvons attribuer à l'acide polygalacique la structure (XXVI).

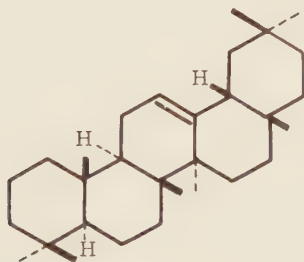


CHAPITRE V

STÉRÉOCHIMIE DE L'ACIDE POLYGALACIQUE

a) Stéréochimie du squelette carboné

La stéréochimie du squelette de l'acide polygalacique ressort de son rattachement à l'acide quillaïque, donc à l'oléanène (XXVII) qui est représenté ci-dessous :



(XXVII)

Le carboxyle de l'acide polygalacique est β axial comme celui de l'acide quillaïque, puisque ces deux acides fournissent le même céto-ester (XXIV).

b) Conformation du groupement hydroxyméthyle

L'étude du spectre RMN du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle (qui est représenté sur la figure 6 p.29) permet d'assigner à l'hydroxyle primaire la conformation équatoriale et par conséquent la position 23.

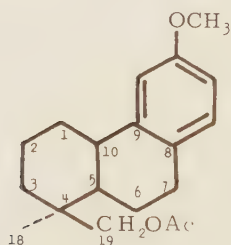
- A $\delta = 3.76$ ppm, on observe un pic (singlet) que l'on doit attribuer au $-\text{CH}_2-$ d'un groupement $-\text{CH}_2\text{OAc}$ situé sur un carbone quaternaire. La position et l'allure de ce pic caractérisent la conformation équatoriale d'un alcool primaire dans le cycle A, comme le montrent les résultats exposés dans le tableau V.

Le pic situé à $\delta : 3.38$ ppm est dû aux hydrogènes du méthylène du groupement $-\text{CH}_2\text{OH}^{(1)}$: (l'échantillon d'acétate étudié est vraisemblablement souillé par une trace de produit non acétylé) : la position de ce pic est d'ailleurs en bon accord avec les valeurs rapportées par Wenkert et Beak [94] et qui sont consignées dans le tableau VI.

(1) L'insolubilité du polygalaçate de méthyle dans les solvants utilisés pour la RMN ne nous avait pas permis jusqu'ici de mesurer la fréquence de ce pic. On retrouve ce même pic sur le spectre de RMN de l'isopropylidène polygalaçate de méthyle (figure 13).

Tableau V

Composé	Position de - CH ₂ OAc	(ppm)	Références
Acide arjunolique	23	3.7	(93)
Soyasapogénol B	24	4.28	(93)
Phyllisapogénol	27	5.13 - 5.25	(93)
Longispinogénine	28	3.88 - 4.10	(93)
Triacétyl asiatate de méthyle	23	3.65	(22)
Tétraacétyl-polygalaçate de méthyle		3.76	(86) (95)
Acétate de dihydroabietol	18 (équatorial)	3.84	(94)
Acétate de podocarpanol (XXVIII)	19 (axial)	4.16	(22) (94) (95)



(XXVIII)

Tableau VI

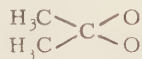
Composé	Position de - CH ₂ OH	(ppm)
Hydroxytotarol	19 (axial)	3.66
Podocarpanol	19	3.69
Vouacapénol	19	3.60
Dehydroabietol	18 (équatorial)	3.28
Vinhaticol	18	3.25

c) Configuration des hydroxyles en 2 et 3

Afin d'élucider la nature cis ou trans de l' α -glycol en position 2 et 3, nous avons préparé l'isopropylidène-polygalaçate de méthyle et nous l'avons soumis à l'oxydation chromique.

Isopropylidène-polygalaçate de méthyle

L'action de l'acétone contenant SO_4H_2 sur le polygalaçate de méthyle conduit à un dérivé cristallisé (F 199-200° et 229-230°) $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_6$. Son spectre infrarouge montre une bande OH à 3500 cm^{-1} , la bande ester à 1715 cm^{-1} et une bande à 840 cm^{-1} qui n'existe que dans les spectres infrarouges des dérivés de l'acide polygalacique contenant le groupement acétonyle dans leur molécule ; on peut sans doute attribuer cette bande au groupement



[60].

Le spectre RMN (figure 13) révèle la présence du groupement alcool primaire (singlet à $\delta = 3.38\text{ ppm}$), ce qui prouve que l'isopropylidène polygalaçate de méthyle a la formule (XXIX) et que le groupement acétonyle s'est bien formé à partir du groupement glycol cis.

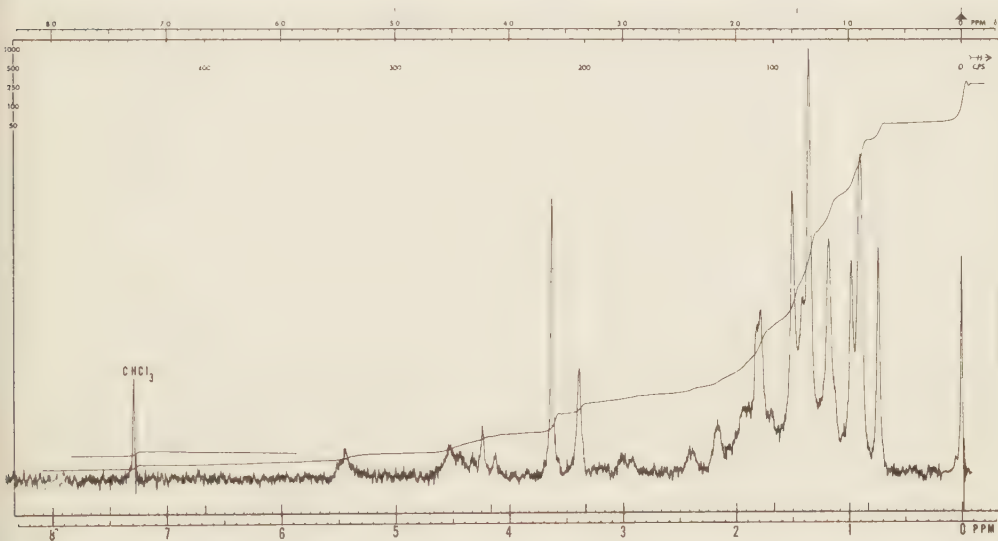
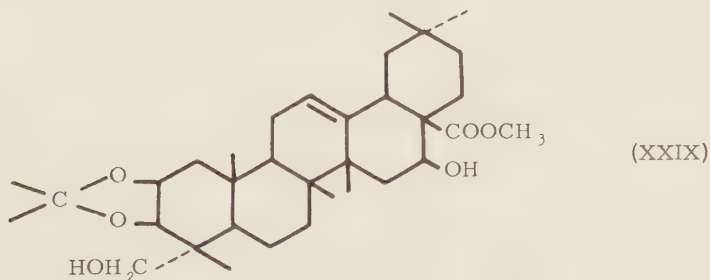


Figure 13 - Spectre de RMN de l'isopropylidène-polygalaçate de méthyle, mesuré dans le chloroforme deutérié.



On observe sur ce spectre un doublet que l'on peut attribuer à l'hydrogène en position 3 couplé avec l'hydrogène en position 2 ($\delta = 4.14 - 4.22$ ppm). La valeur de la constante de couplage de ce doublet ($J = 7$ cps) est plus élevée que dans le cas des spectres des dérivés acétylés ($J = 3,7$ cps). La relation $J = 8.5 \cos^2 \phi$ permet de calculer ϕ angle formé par les liaisons $C_{(2)} - H_{(2)}$ et $C_{(3)} - H_{(3)}$ (figure 14) dans les 2 dérivés. La variation de cet angle (qui passe de 50° dans le dérivé acétylé à 25° dans l'isopropylidène-polygalaçate de méthyle (XXIX)) illustre l'effet de distorsion dû à l'existence d'un cycle à 5 chaînons dans le composé (XXIX). Si le groupement isopropylidène était situé en 3-23, il se formerait un cycle à 6 chaînons et l'angle ϕ resterait inchangé.

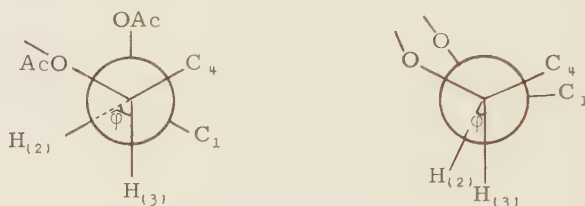


Figure 14 - Dérivé acétylé.

Composé XXIX.

Oxydation chromique de l'isopropylidène-polygalaçate de méthyle

Par oxydation chromique du dérivé (XXIX), on obtient une substance neutre qui cristallise dans l'acétate d'éthyle (F $172-177^\circ$). La formule $C_{34}H_{50}O_6$ est confirmée par l'analyse élémentaire (XXX).

Son spectre infrarouge révèle la disparition de la bande OH présente dans le dérivé acétonylé. A 2700 cm^{-1} on observe une bande aigüe de faible intensité caractéristique de la vibration de valence du $-C-H$ d'un aldéhyde. Les 3 bandes situées à 1740 , 1720 et 1700 cm^{-1} sont attribuées respectivement aux fonctions cétone, aldéhyde et ester. A 840 cm^{-1} apparaît la bande que nous avons assignée à l'acétonyle.

Le spectre RMN (figure 15) de cette substance met en évidence le groupement aldéhydique tertiaire en position 23 par l'obtention d'un singlet dans la région de résonance des protons aldéhydiques ($\delta = 9.31$ ppm).

La valeur de cette fréquence [48] s'explique par la stéréochimie, comme dans le cas d'un dérivé aldéhydique de l'acide bassique [29] $\delta = 8.96$ ppm.

Les fréquences de résonance des protons aldéhydiques du vinhatinal (XXXIa) et de son épimère axial, le vouacapénal (XXXIb) sont respectivement $\delta = 9.23$ et 9.77 ppm [29].

La formation du groupement aldéhydique par oxydation chromique confirme la formule (XXIX) pour l'isopropylidène-polygalaçate de méthyle. De plus, la valeur de la fréquence de résonance du proton aldéhydique indique sa configuration équatoriale et confirme la position 23 de l'alcool primaire.

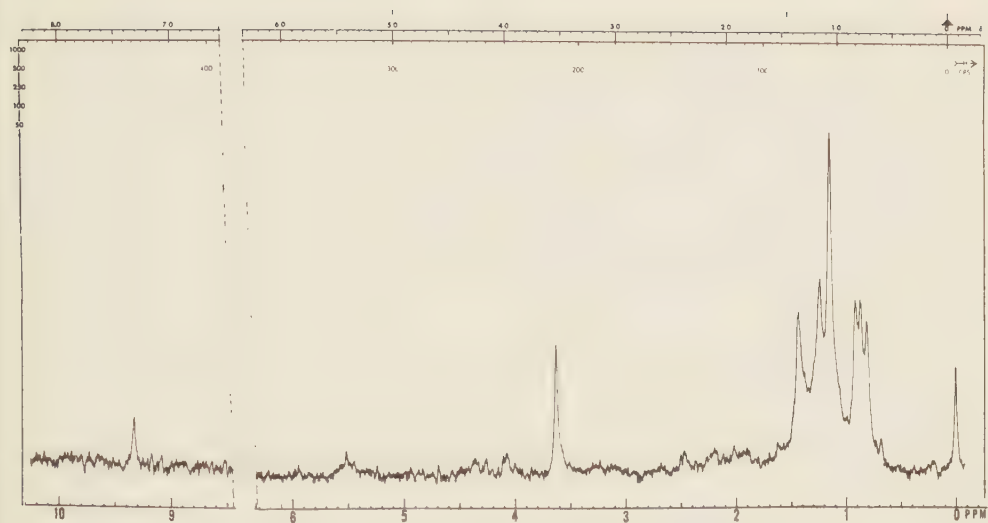
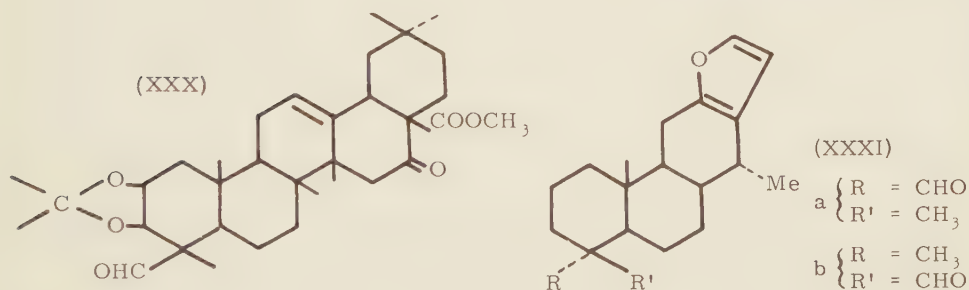
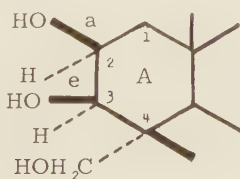


Figure 15 - Spectre de RMN du composé (XXX), mesuré dans CCl_4 .



Nous avons ainsi établi que les hydroxyles en 2 et 3 étaient en *cis*. L'étude du spectre RMN du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle (figure 6) nous a permis de préciser leur conformation.



On observe un doublet à $\delta = 4.80$ et 4.87 ppm que l'on peut attribuer au proton en 3 couplé avec le proton porté par le carbone 2. La constante de couplage ($J = 3.7$ cps) indique que les deux hydrogènes ne sont pas biaxiaux ; s'il en était ainsi, la constante de couplage serait $J = 9$ cps.

Vers $\delta = 5.30-5.42$ ppm, on observe un pic mal résolu qui correspond à l'hydrogène en position 2 fortement couplé.

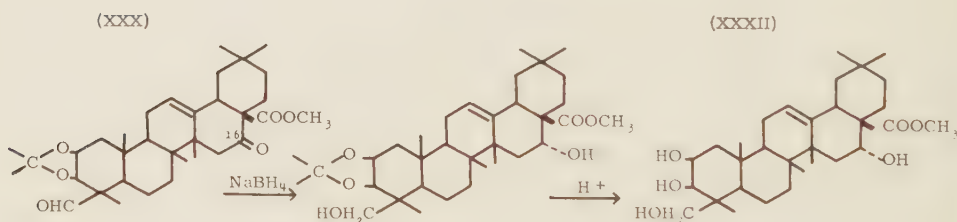
L'écart entre les fréquences de résonance des hydrogènes en 2 et 3 indique qu'ils n'ont pas tous les deux la même conformation. Le proton en position 3 résonant vers les champs les plus forts, il est logique de conclure, d'après Lemieux [72] qu'il est *axial*.

Par conséquent, les hydrogènes en 2 et 3 sont α , de conformation équatoriale-axiale et les hydroxyles glycoliques sont donc 2β , 3β , c'est-à-dire *axial-équatorial*.

Cette configuration $\beta\beta$ est de règle pour tous les composés triterpéniques naturels connus et possédant un groupement cis-glycol en position 2 et 3.

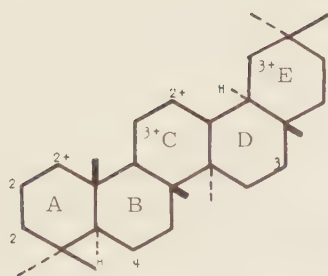
d) Configuration de l'hydroxyle en 16

Nous avons tenté d'établir la configuration du quatrième hydroxyle de la façon suivante : si nous appliquons au composé (XXX), résultat de l'oxydation chromique du composé (XXIX), la série de réaction schématisée ci-dessous, on doit vraisemblablement obtenir le composé (XXXII), c'est-à-dire celui où l'hydroxyle en C_{16} est axial.



En effet, Barton a établi [96] que la réduction par NaBH_4 des cétones encombrées conduisait à l'isomère le moins stable, c'est-à-dire à l'hydroxyle axial.

Trois facteurs, selon Barton, contribuent à l'encombrement stérique d'une position. Ce sont : le nombre de substituants en α , le nombre de méthyle axiaux situés sur les carbones en β , la position dans l'espace du carbone en γ du carbonyle. Si on attribue arbitrairement 1 unité aux deux premiers effets et le signe + ou - au dernier, on peut représenter la distribution de l'encombrement stérique dans le 18-iso-oléanane (XXXIII) de la manière suivante :

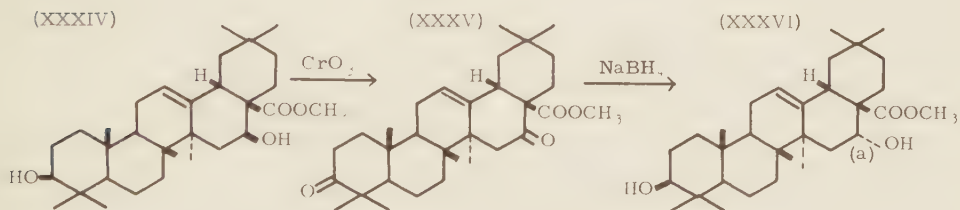


(XXXIII)

Ce schéma est un peu différent sans doute pour un composé du type de l'oléanane normal (jonction cis des cycles D et E).

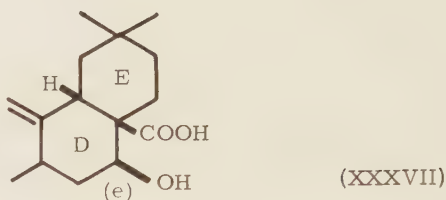
Le carbonyle en position 16 est toujours très encombré : nous avons vu qu'il n'était pas réduit facilement dans les conditions de la méthode de Clemmensen, et que la réaction de Zimmerman était négative malgré la présence du groupement $-\text{CH}_2-\text{CO}-$.

On connaît d'ailleurs un exemple de réduction par NaBH_4 d'un carbonyle en position 16 : l'alcool obtenu par cette réaction est axial, ce qui est en accord avec la théorie de Barton. L'ester méthylique de l'acide cochalique (XXXIV), dont l'hydroxyle en 16 est β équatorial, peut être oxydé en dicétone ; on obtient alors le dicéto-échinocystate de méthyle (XXXV). Sous l'action du NaBH_4 , ce composé fournit l'acide échinocystique (XXXVI) dont l'hydroxyle en 16 est axial [97].

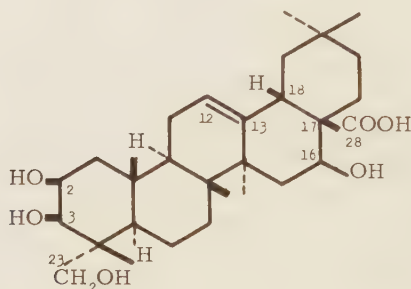


En conséquence, nous avons soumis l'isopropylidène-polygalaçate de méthyle oxydé à la réduction par NaBH_4 . Nous avons obtenu après chromatographie une substance qui est recristallisée dans le méthanol (F 233°). Ce produit diffère du polygalaçate de méthyle par son point de fusion, son pouvoir rotatoire et son spectre infrarouge. On peut donc attribuer à l'hydroxyle

en 16 du polygalaçate de méthyle la configuration β et à l'acide polygalacique la formule partielle (XXXVII).



En conclusion, l'acide polygalacique est le 2 β , 3 β , 16 β , 23 tétra-hydroxy-oléana-12-ène 28-oïque.



L'acide polygalacique est le premier constituant des racines de *Polygala paeneo* dont la structure ait été élucidée.

Il a été isolé des saponines de ces racines où il se trouve sous forme d'ester : en effet, la solution aqueuse des saponines est neutre.

A côté de l'acide polygalacique, nous avons isolé une autre sapogénine. Son ester méthylique, qui ne présente pas d'activité optique, peut être cristallisé dans le méthanol ($F = 262^\circ$). Il semble que ce composé contienne plus d'oxygènes que l'acide polygalacique.

Plusieurs autres constituants cristallisés ont été isolés par le professeur Pourrat.

- Des recherches effectuées dans notre laboratoire [98] ont permis d'établir la structure de l'un d'entre eux. Il s'agit d'une nouvelle cyclolignane $C_{21}H_{26}O_7$, $F \ 244-248^\circ$, $[\alpha]_D = -128$, la diméthyl-4 déshydroxy-7' podophyllotoxine.

- Des recherches sont actuellement en cours pour établir la structure d'un troisième composé cristallisé $C_{17}H_{14}O_7$, $F \ 172^\circ$. Il ne présente pas d'activité optique.

Il s'agit, semble-t-il, d'une xanthone.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I

SAPONINES DES RACINES DE POLYGALA PAENEA : OBTENTION ET DESCRIPTION DE L'ACIDE POLYGALACIQUE

HYDROLYSE ACIDE DES SAPONINES DES RACINES DE POLYGALA PAENEA

53 g. de saponines brutes, dissoutes dans 500 cm³ d'alcool à 50 % contenant 2 % de HCl concentré sont chauffés à reflux pendant 5 heures. Après évaporation de l'alcool, il se forme un précipité marron qui est essoré et lavé à l'eau, afin d'éliminer toute trace d'acide chlorhydrique. On obtient ainsi 12,4 g. de poudre marron qui sont mis en suspension dans 200 cm³ de chloroforme bouillant pendant une heure environ. Après essorage du mélange encore chaud, on obtient une partie soluble dans le chloroforme (1,4 g) et une partie insoluble dans le chloroforme (10,36 g) qui se présente sous la forme d'une poudre marron clair. Cette poudre est alors additionnée d'acétone (100 cm³ environ) et essorée rapidement. La partie soluble dans l'acétone pèse 3,60 g et la partie insoluble pèse 6,58 g. Cette dernière est une poudre amorphe, blanche qui est constituée par de l'acide polygalacique brut. Après cristallisation dans le méthylcellosolve, on obtient l'acide polygalacique pur (3,08 g) sous forme de belles aiguilles incolores se sublimant à 294° avant de fondre à 300-305°. $[\alpha]_D^{25} = + 60,1^\circ$ (c=0.848, pyridine).

- Analyse d'un échantillon séché à 110° sous 0,1 mm pendant 24 h .

$C_{30}H_{48}O_6$ Calculé % : C 71,39 H 9,59

Trouvé : 71,11 H 9,64

Il n'y a pas de méthoxy.

- La partie soluble dans l'acétone est, après évaporation du solvant, reprise au méthanol et additionnée d'un excès de diazométhane, en solution étherée. Après évaporation, le résidu est une huile marron qui est chromatographiée.

- Exemple d'une chromatographie de 2,9 g de substance, effectuée sur une colonne de 130 g de trisilicate de magnésium/célite (2/1). Le volume de chaque élution est de 400 cm³ :

1) Chloroforme	0,009 g
2) -	0,029
3) -	0,004
4) Chloroforme + méthanol 99 : 1	0
5) -	0,208
6) -	0,028
7) Chloroforme + méthanol 98 : 2	0,026
8) Chloroforme + méthanol 97 : 3	0,476

9) Chloroforme + méthanol 97 : 3	0,313 g
10) Chloroforme + méthanol 95 : 5	0,069
11) - -	0,202
12) Chloroforme + méthanol 9 : 1	0,458
13) - -	0,373
14) - -	0,148
15) Chloroforme + ac. acétique 99 : 1	0,060
16) Chloroforme + ac. acétique 98 : 1	<u>0,005</u>
	2,408

Les éluats 7 à 10 cristallisent dans le méthanol. Après recristallisation, on obtient 300 mg de *polygalaçate de méthyle* (F. 250-252° voir p.56).

L'éluat 12 cristallise dans l'acétate d'éthyle. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 90 mg d'un ester méthylrique qui se présente sous la forme de belles aiguilles brillantes, F 262-265° : il y a un fort abaissement du point de fusion (F 206°) par mélange avec le polygalaçate de méthyle.

Le spectre infrarouge présente 2 bandes OH à 3.500 et 3.340 cm^{-1} , une bande à 1720 cm^{-1} (CO) et une bande à 1630 cm^{-1} .

Analyse : trouvé % : C 62,48 H 8,29 OCH_3 9,30
Calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_{11}$: 62,39 8,11 5,2

CHAPITRE II

GROUPEMENTS FONCTIONNELS

1 - FONCTION ACIDE

POLYGALACATE DE METHYLE

1,5 g. d'acide polygalacique sont mis en suspension dans du méthanol ; on y ajoute un excès de solution étherée de diazométhane. Au bout de quelques heures, on obtient une solution limpide, jaune, qui est alors amenée à sec. Le résidu est cristallisé dans le méthanol et fournit ainsi 1,15 g. de cristaux se sublimant à 222° avant de fondre à 248-252°. $[\alpha]_D = +44,5^\circ$ (c = 0,47, éthanol).

Les eaux-mères laissent encore déposer 300 mg de ces mêmes cristaux.

Le spectre ultraviolet ne présente aucune absorption notable au-dessus de 215 m μ . Le spectre infrarouge présente une très large bande à 3560 et 3500 cm⁻¹ (OH) et une bande à 1700 cm⁻¹ (COOCH₃).

C ₃₁ H ₅₀ O ₆	Calculé % :	C 71,78	H 9,72	OCH ₃ 5,97	C-CH ₃ 5,20	Hmob
						0,19
	Trouvé :	71,55	10,00	6,09	6,97	0,68

SAPONIFICATION DU POLYGALACATE DE METHYLE

88 mg de polygalacate de méthyle sont chauffés avec 8,75 cm³ d'éthylèneglycol contenant 1,75 g de KOH pendant 6 heures à reflux. La solution refroidie est diluée à l'eau et, bien que limpide, épuisée à l'éther. L'évaporation de l'éther ne fournit aucune partie neutre. La partie aqueuse est alors acidifiée par SO₄H₂ dilué. Le précipité formé est essoré. Après deux cristallisations dans le méthylcellosolve, on obtient de l'acide polygalacique sous forme d'aiguilles fondant à 295-300°.

2 - FONCTIONS ALCOOL

ACIDE TETRAACETYL-POLYGALACIQUE

60 mg d'acide polygalacique sont dissous dans 1 cm³ de pyridine et additionnés de 1,5 cm³ d'anhydride acétique ; on laisse en contact pendant 40 h, à la température ambiante. On isole de la manière habituelle 80 mg de mousse blanche qui est chromatographiée sur 8 g de mélange acide silicique-celite (3/1) : les éluions sont de 25 cm³. 65 mg sont élués par 100 cm³ de benzène contenant 10 % d'éther ; ils sont constitués par une huile incolore qui distille entre 250 et 270° sous 0,01 mm.

Le spectre infrarouge du distillat ne présente pas de bande OH, mais des bandes à 1735 cm^{-1} (acétate), 1680 cm^{-1} (acide) et 1248 cm^{-1} (acétate).

Le distillat dissout dans de l'éther est méthylé par une solution étherée de diazométhane. Après évaporation du solvant et cristallisation dans de l'éther, on obtient de belles aiguilles constituées par du *tétraacétyl-polygalacate de méthyle* F167- 170° (voir ci-dessous).

TETRAACETYL-POLYGALACATE DE METHYLE

80 mg de polygalacate de méthyle sont dissous dans $1,3\text{ cm}^3$ de pyridine ; on ajoute 2 cm^3 d'anhydride acétique. Après un contact de 48 h. à la température ordinaire, on isole de la manière habituelle 110 mg de partie neutre qui cristallisent dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 50 mg de cristaux fondant à $168-170^{\circ}$; ils se présentent sous la forme de belles aiguilles incolores . $[\alpha]_D = +12,9^{\circ}$ ($c=0,54$, éthanol).

Le spectre infrarouge présente la bande ester méthylique à 1715 cm^{-1} et les bandes acétates à 1735 cm^{-1} et 1248 cm^{-1} ; il ne révèle aucune bande OH.

$\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_{10}$	Calculé % :	C 68,19	H 8,51	OCH_3 4,52	4 $\text{CH}_3\text{-CO}$ 25,08
	Trouvé % :	68,26	8,52	4,69	24,40

ACETYLATION PARTIELLE DU POLYGALACATE DE METHYLE

237 mg de polygalacate de méthyle en solution dans $3,4\text{ cm}^3$ de pyridine sont additionnés de $5,2\text{ cm}^3$ d'anhydride acétique. On laisse 4 h. en contact à la température ordinaire, puis on isole de la manière habituelle 290 mg d'une mousse blanche que l'on chromatographie sur 11 g de silicate de magnésium-celite (2/1). Les éluations sont de 35 cm^3 .

1) Ether de pétrole + benzène	1 : 1	3 mg
2) Benzène		1
3) Benzène + éther	9 : 1	0
4) - -		37
5) - -		47
6) - -		42
7) - -		31
8) Benzène + éther	3 : 1	44
9) - -		48
10) - -		14
11) Benzène + éther	1 : 1	10
12) Ether		<u>14</u>
		291 mg

Les éluats 4-6 sont constitués par une huile incolore, Eb. $260-280^{\circ}$ sous 0,05 mm.

Le spectre infrarouge ne présente qu'une faible bande à 3600 cm^{-1} (OH) et révèle des bandes à 1760 cm^{-1} (C=O d'un acétyle), 1730 cm^{-1} (C=O de l'ester) et 1240 cm^{-1} (C-O d'un acétyle).

Triacétate : $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_9$	calculé % :	C 68,91	H 8,75	3 $\text{CH}_3\text{-CO}$ 6,6
	Trouvé % :	68,80	8,74	6,00

Les éluats 8 et 9 se présentent sous la forme d'une huile incolore, Eb. 230-250° sous 0,1 mm.

Diacétate	$C_{35}H_{54}O_8$	calculé %	C 69,74	H 9,03	2 CH_3CO	4,98
Monoacétate	$C_{33}H_{52}O_7$		70,68	9,35	1	2,6
		trouvé %	70,95	9,03		4,62

ALDEHYDE TETRAACETYL-POLYGALACIQUE

Il a été préparé, par réduction du chlorure de l'acide tétraacétyl-polygalacique selon la méthode de Rosenmund ; l'anhydride tétraacétyl-polygalacique est obtenu au cours de cette réaction.

- Préparation du chlorure de l'acide tétraacétyl-polygalacique :

2,43 g de cet acide dissous dans 70 cm³ de benzène anhydre sont chauffés avec 6 cm³ de chlorure de thionyle (fraîchement distillé) pendant une heure et demie à reflux. On évapore en rajoutant du benzène jusqu'à disparition de toute odeur de chlorure de thionyle puis on évapore à sec. Le résidu est en partie cristallisé.

- Réaction de Rosenmund :

Un ballon muni d'un agitateur magnétique contient le chlorure brut obtenu ci-dessus dissout dans 60 cm³ de xylène anhydre. On y ajoute 2,30 g de catalyseur, Pd sur SO₄Ba 5 % (préparé commercialement par Engelhard Industries Ltd) et on chauffe le mélange au bain d'huile à 120°. Lorsque cette température est atteinte, on fait passer un courant d'hydrogène (séché sur de la drierite), tout en maintenant la température à 130°. La quantité de ClH dégagé est dosé par la soude aqueuse N/2, en présence de phénol-phtaléine. Au bout de trois heures, la quantité de ClH dégagé correspond à 43 % de chlorure hydrogéné.

On rajoute alors au mélange réactionnel 500 mg de catalyseur et on porte la température du bain d'huile à 140° ; mais il ne se dégage plus de ClH.

Le catalyseur est séparé par filtration et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'éther et la solution étherée est lavée plusieurs fois par NaOH N : on isole ainsi 403 mg de partie acide et 1,890 g de partie neutre. La partie acide cristallise dans le benzène (F 255 - 275°). Nous n'avons pas étudié cette substance davantage.

La partie neutre cristallise aussi dans le benzène. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient de beaux cristaux incolores (424 mg) qui fondent à 295-296° avec décomposition.
 $[\alpha]_D = + 4.0^\circ$ (c=0.51, éthanol/chloroforme (7 : 1)).

Il s'agit de l'anhydride tétraacétyl-polygalacique :

- Analyse :

$C_{76}H_{110}O_{19}$	calculé %	C 68,75	H 8,35
	trouvé	68,61	8,48

- Saponification :

250 mg de cristaux, F 295°, sont dissous dans 10 cm³ de KOH méthanolique N et mis à reflux pendant 1 h. On ajoute de l'eau et on extrait à l'éther 89 mg de partie neutre que l'on cristallise deux fois dans l'éther. On obtient de beaux cristaux, F 245-250° ; il n'y a pas d'abaissement de point de fusion par mélange avec du polygalactate de méthyle.

$C_{31}H_{50}O_6$ calculé % C 71,78 H 9,72 OCH_3 5,98
trouvé 71,55 10,00 6,16

La partie acide, soit 110 mg, n'a pas été étudiée.

Les eaux-mères des cristaux d'anhydride tétraacétyl-polygalacique ont été chromatographiées sur 67 g de trisilicate de magnésium - celite (2/1). Les éluations sont de 200 cm³ :

1) Ether de pétrole + benzène 1 : 1	0 mg
2) Benzène	0
3) Benzène + éther 9 : 1	180
4) - -	342
5) - -	146
6) Benzène + éther 3 : 1	216
7) - -	228
8) - -	83
9) Benzène + éther 1 : 1	118
10) - -	70
11) Ether	62
12) -	14

1.459

Les éluats 3, 4 et 5 sont cristallisés deux fois dans le méthanol, F 215-220°. L'éluat 6 cristallisé dans le méthanol fournit les mêmes cristaux.

Le spectre infrarouge ne présente pas de bande OH et révèle deux bandes CO mal résolues à 1720 cm⁻¹ et 1750 cm⁻¹.

$C_{38}H_{56}O_9$ calculé % C 69,48 H 8,59 4 CH_3CO 9,2
trouvé % 69,00 8,50 9,07

OXYDATION PERIODIQUE DU POLYGALACATE DE METHYLE

Une petite quantité de produit (environ 20 mg) est dissoute dans 2 cm³ d'alcool à 96° et additionnée de 2 cm³ d'acide périodique 0,066 M (pH 2,2). Après 16 h. de contact à la température ordinaire et à l'obscurité, on ajoute :

8 cm³ d'une solution saturée de CO_2HNa
5 cm³ d'une solution d'acide arsénieux N/10,
1 cm³ d'une solution d'IK à 20 %.

Après un quart d'heure d'attente, l'excès d'acide arsénieux est dosé par l'iode N/10. Le dosage est effectué comparativement avec un témoin et avec de l'asiatate de méthyle (qui possède un groupement α -glycol sur le cycle A).

Substances	mg. de produit	Cm ³ I N/10 consommés	Atomes d'O consommés	Glycol %
Témoin	0	1,1		
Asiatate de méthyle	18,3	1,82	0,36	99
Polygalaçate de méthyle	20,1	1,84	0,37	95

Le produit de dosage du polygalaçate de méthyle est filtré. On obtient ainsi 40 mg d'une poudre blanche, amorphe (provenant de deux essais). Cette poudre, neutre au titrage, est chromatographiée sur 1,8 g de silicate de magnésium-celite (2/1).

Les éluions sont de 5 cm³. 15 cm³ de benzène contenant 50 % d'éther éluent 26 mg d'une substance amorphe dont le spectre ultraviolet ne présente aucune absorption notable au-dessus de 210 mμ.

ACTION DU BRONZE DE CUIVRE SUR LE POLYGALACATE DE METHYLE

500 mg de polygalaçate de méthyle sont broyés avec 1,3 g de bronze de cuivre. On chauffe le mélange au bain métallique à 285-290°. Au bout d'une demi-heure, on crée un léger vide à la sortie de l'appareil. Les gaz formés au cours de la réaction barbotent dans une solution aqueuse de sulfate de 2,4-dinitro-phénylhydrazine. On laisse la réaction se poursuivre pendant une heure et demie ; il y a formation d'un léger précipité de 2,4-dinitro-phénylhydrazone. Au bout d'une journée, ce précipité est plus important et peut être essoré. Dissous dans un peu d'alcool, ce précipité est chromatographié sur papier. Nous avons utilisé la chromatographie circulaire et employé la méthode de Horner et Kirmse (62b) : cette méthode consiste à imprégner le papier avec de la diméthyl-formamide qui constitue la phase stationnaire, la phase mobile étant la décaline. Les témoins utilisés étaient les 2,4-dinitro-phénylhydrazones des aldéhydes normaux comportant de 1 à 7 atomes de carbone.

Nous avons ainsi pu identifier le formaldéhyde formé au cours de cette réaction de deshydrogénation.

SCISSION ACIDE EFFECTUEE SUR LE POLYGALACATE DE METHYLE

Une quantité de produit de l'ordre de 10 mg est introduite dans un ballon, surmonté d'un réfrigérant, avec 5 cm³ d'acide phosphorique à 66 % (d = 1,7). On porte la solution à l'ébullition pendant 7 minutes, puis on distille goutte à goutte tout en gardant un volume constant par addition d'eau. Le distillat est recueilli par fractions de 1 cm³ dans des tubes à essai. Il y a quatre fractions. Dans chaque tube, on ajoute 6 cm³ de réactif chromotropique et on maintient le mélange au bain-marie bouillant pendant 30 minutes. Lorsque la réaction est positive (présence d'aldéhyde formique), une coloration rouge violacée se développe dans les trois premiers tubes.

Substance	mg. de produit	Coloration obtenue avec le réactif chromotropique
Acide oléanolique	8,5	aucune
Acide quillaïque	8	aucune
Hédéragénine	8	rouge violacé
Acide asiatique	8	rouge violacé
Polygalaçate de méthyle	10	rouge violacé

3 - DOUBLE LIAISON

HYDROGENATION DU POLYGALACATE DE METHYLE

100 mg de polygalacate de méthyle dissous dans 4,5 cm³ d'acide acétique glacial Merck sont soumis à une hydrogénation en présence de 47 mg de Pt O₂ préparé selon Adams, à 100°, sous 100 atmosphères, pendant 6 h. Puis le mélange est laissé pendant 2 jours dans l'atmosphère d'hydrogène. Le produit de la réaction est isolé de la manière habituelle et saponifié par chauffage à reflux pendant 2 h. de sa solution dans 6 cm de KOH méthanolique N/10. On obtient 90 mg de partie neutre qui est cristallisée dans l'éther et recristallisée dans le méthanol, F 245-250°.

Il n'y a pas d'abaissement du point de fusion par mélange avec un échantillon de polygalacate de méthyle.

CETO-TETRAACETYL-POLYGALACATE DE METHYLE

On l'obtient par oxydation du tétraacétyl-polygalacate de méthyle.

- Oxydation par le permanganate de K dans la pyridine

A 42 mg de tétraacétyl-polygalacate de méthyle dissous dans 1 cm³ de pyridine, on ajoute, en agitant, 0,2 cm³ d'une solution aqueuse de MnO₄K à 2 %. On chauffe la solution ; à 80° apparaît un précipité de MnO₂. On porte alors le mélange à reflux et on ajoute peu à peu 0,8 cm³ de MnO₄K. On laisse refroidir le mélange réactionnel, on ajoute 1 cm³ de la solution de MnO₄K et on laisse en contact à la température ordinaire pendant 2 jours. On essore alors le précipité de MnO₂ formé que l'on rince à la pyridine et à l'eau ; le filtrat, dilué par l'eau, est extrait à l'éther. On élimine la pyridine en lavant l'éther par ClH N. On obtient ainsi 28 mg de partie neutre.

La partie neutre est chromatographiée sur 1,2 g de silicate ; les éluations sont de 4 cm³. 11,5 mg sont élués par du benzène contenant 25 % d'éther. On les cristallise dans un mélange d'éther de pétrole et d'éther. Après recristallisation dans les mêmes solvants, on obtient 6 mg de cristaux incolores, F 160-162° [α]_D = + 12,7° (c=0,942 CHCl₃).

Le spectre ultraviolet, mesuré dans de l'alcool à 95°, montre un maximum à 249 m μ (log = 4,13).

Le spectre infrarouge présente des bandes à 1735 cm⁻¹ (acétyle), 1720 cm⁻¹ (ester), 1675 cm⁻¹ (cétone conjuguée), 1610 cm⁻¹, 1250 cm⁻¹ (acétyle).

$C_{39}H_{56}O_{11}$	calculé	% C	66,83	H	8,05
	trouvé		66,87		8,28

- Oxydation par l'acide chromique

146 mg de tétraacétyl-polygalacate de méthyle, dissous dans 16 cm³ de benzène anhydre, sont additionnés de 17 cm³ d'acide acétique contenant 51 mg de CrO₃. Après 24 h. de contact à la température ordinaire, avec agitation, l'excès d'acide chromique est détruit par addition de quelques cm³ de méthanol ; on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther. On isole 150 mg de partie neutre qui est cristallisée dans l'éther contenant de l'éther de pétrole, F 181-188°.

Cette substance n'ayant qu'une faible absorption ultraviolette ($\lambda = 249 \text{ m}\mu$; $\log \varepsilon = 3,5$), on recommence l'oxydation.

100 mg de cristaux isolés ci-dessus en solution dans 10 cm^3 de benzène sont additionnés de $10,5 \text{ cm}^3$ d'acide acétique contenant 34 mg de CrO_3 . On chauffe à 50° , en agitant, pendant 12 h. Puis on laisse deux jours en contact à la température ordinaire. Le mélange, de couleur verte, est alors dilué à l'eau et extrait à l'éther. On isole 90 mg de partie neutre qui est chromatographiée sur 4,1 g de trisilicate de magnésium-celite (2/1). Les éluations sont de $12,5 \text{ cm}^3$.

1) Benzène	0 mg
2) Benzène + éther 9 : 1	1
3) - -	3
4) - -	0
5) Benzène + éther 8,5 : 1,5	5
6) - -	18
7) - -	21
8) - -	8
9) Benzène + éther 3 : 1	2

7 fractions de benzène contenant des quantités croissantes d'éther et d'éther contenant du méthanol, éluent le restant du produit.

Les éluats 5, 6, 7 cristallisent dans l'éther additionné d'éther de pétrole et sont recristallisés dans du méthanol aqueux, F $180-187^\circ$.

Eluat 7 : son spectre ultraviolet présente un maximum à $248 \text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 3,73$).

$\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{O}_{11}$	calculé %	C 66,83	H 8,05
$\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_{11}$	calculé %	66,66	8,26
	trouvé	66,36	8,28

CHAPITRE III

RATTACHEMENT DE L'ACIDE POLYGALACIQUE AUX ACIDES TRITERPÉNIQUES

1 - REACTIONS COLOREES -

Réaction de Liebermann-Burchard : à 5 cm³ d'une solution chloroformique de polygalactate de méthyle, on ajoute 2 cm³ d'anhydride acétique puis quelques gouttes de SO₄H₂ concentré. On agite : il apparaît une coloration rose qui vire rapidement au rouge cerise.

Réaction de Noller : une bande de papier filtre sur laquelle a été déposé une petite quantité de polygalactate de méthyle est exposée aux vapeurs du réactif de Noller (10 cm³ de chlorure de thionyle contenant 0,01 % de chlorure d'étain) : une tache rouge apparaît à l'endroit où se trouve l'ester méthylique.

2 - SQUELETTE CARBONE DE L'ACIDE POLYGALACIQUE -

OXYDATION CHROMIQUE DU POLYGALACATE DE METHYLE -

112 mg de polygalactate de méthyle sont dissous dans 30 cm³ d'acétone⁽¹⁾ distillée sur CrO₃. A cette solution, refroidie dans la glace, on ajoute goutte à goutte une solution standard d'acide chromique (préparée selon [76]), jusqu'à ce que la couche supérieure reste jaune. On ajoute ainsi 0,25 cm³ d'acide chromique en une heure. Puis on détruit l'excès d'acide chromique par addition de quelques gouttes de méthanol, on dilue avec beaucoup d'eau, et on extrait à l'éther. On isole de la manière habituelle 30 mg de partie acide et 59 mg de partie neutre. La partie neutre donne une coloration rouge avec le chlorure ferrique. Son spectre ultraviolet présente en solution éthanolique neutre un maximum à 279 mμ (log ε = 3,69) qui est déplacé à 325 mμ (log ε = 3,41) par addition d'une goutte de KOH méthanolique N.

La chromatographie de ce produit effectuée sur 2,6 g de trisilicate de magnésium/célite (2/1), avec des éluations de 8 cm³, ne permet pas de séparer des composés différents. En effet, toutes les fractions donnent une réaction positive avec Cl₃Fe et ont le même spectre ultraviolet que la partie neutre avant chromatographie. Aucune fraction ne peut être cristallisée.

Les spectres infrarouges des différents éluats ne présentent plus de bande OH.

(1) On peut utiliser de plus petites proportions d'acétone : il suffit que le produit soit bien dissous.

TRANS-HEDERABETULENE -

480 mg de partie neutre brute, résultant de l'oxydation chromique effectuée sur du polygalaçate de méthyle comme indiqué ci-dessus, sont mis à la réduction selon la méthode de Huang-Minlon.

Au produit oxydé, on ajoute 8 cm³ de diéthylène-glycol (Eb. 238°) et 5 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 99 %. Le mélange est porté à l'ébullition (135°) pendant 2 h et demie, puis concentré par distillation jusqu'à ce que la température atteigne 150° (on distille 40 gouttes). Après avoir maintenu le mélange pendant 2 h à cette température, on y ajoute 590 mg de KOH en pastille et on laisse bouillir pendant 3/4 d'heure (Eb. 146°). On distille ensuite jusqu'à ce que la température atteigne 210° et on laisse l'ébullition se poursuivre à cette température pendant 3 h. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther de la manière habituelle. On isole 39 mg de partie acide et 397 mg de partie neutre qui est en partie sous forme cristallisée.

La partie neutre est chromatographiée sur 17 g de trisilicate de magnésium/celite (2/1). Les éluations sont de 30 cm³.

1) Ether de pétrole		205 mg
2) -		6
3) Ether de pétrole + benzène	9 : 1	2
4) Ether de pétrole + benzène	3 : 1	8
5) -	-	0
6) Ether de pétrole + benzène	1 : 1	2
7) Benzène		4
8) Benzène	+ éther	9 : 1
9) -	-	11
10) Benzène + éther	3 : 1	10
11) Benzène + éther	1 : 1	13
12) Ether		6

305

- L'éluat 1 est cristallisé 4 fois dans l'acétone. On obtient ainsi 100 mg de paillettes brillantes, F 154-157° [α]₀ = + 26°3 (c = 0.38, CHCl₃).

Son spectre infrarouge ne présente ni bande OH, ni bande CO.

C ₂₈ H ₄₆	calculé %	C 87,88	H 12,12
	trouvé	87,67	12,25

Il a été identifié par comparaison avec un échantillon authentique de trans-hédérabétulène :

- les spectres infrarouges des deux carbures, mesurés en solution dans CCl₄, sont identiques ;

- par mélange des deux hydrocarbures, il n'y a pas de dépression du point de fusion.

- L'éluat 4 est cristallisé dans l'éther de pétrole, F. 180-187°.

CHAPITRE IV

POSITION DES FONCTIONS OXYGÉNÉES

1 - POSITION DU CARBOXYLE -

DECARBOXYLATION DESHYDRATANTE DE L'ACIDE POLYGALACIQUE -

a) Par pyrolyse :

45 mg d'acide polygalacique sont chauffés à 310°, sous 0,05 mm, dans un tube à boules, dans un four à distillation. Il faut chauffer rapidement pour éviter que l'acide polygalacique ne se sublime sans se décomposer. Quand la distillation est terminée, on reprend le distillat au chloroforme. La solution est lavée à la soude N. On obtient 28 mg de partie neutre, insoluble dans l'éther, qui cristallise dans le chloroforme ou l'acétate d'éthyle.

On pyrolyse ainsi 200 mg d'acide par petites portions. On obtient 127 mg de partie neutre qui, après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, fournissent 57 mg de produit. Après 2 cristallisations et sublimation à 205° sous 0,05 mm, on obtient des cristaux qui se subliment à 207° avant de fondre à 222-230° [α]₀ = + 40,2° (c = 0,41, éthanol).

Le spectre ultraviolet montre une bande d'absorption à 242 m μ (log ϵ = 3,4). Le spectre infrarouge présente une large bande OH à 3600 cm⁻¹ environ, mais ne révèle pas de bande entre 1500 et 2000 cm⁻¹ ; à 840 cm⁻¹, on note une bande nette (-CH=C).

$C_{29}H_{46}O_3$	calculé %	C 78,68	H 10,47
$C_{29}H_{46}O_3 + H_2O$		75,60	10,50
Echantillon séché) à 100° sous 0,01)	trouvé	75,98	9,87
Echantillon séché) à 110° sous 0,01)	-	78,20	10,40

Hydrogénation de ce composé : 28 mg de ce composé sont soumis à l'hydrogénation à pression atmosphérique dans 1 cm³ d'acide acétique Merck contenant 15,5 mg de PtO₂ préparé selon Adams. Il y a consommation de 1,8 cm³ de H₂ en 30 minutes. Après avoir filtré le catalyseur, on évapore le filtrat et l'on obtient 27 mg de produit blanc qui cristallise dans l'acétate d'éthyle et peut être recristallisé dans le même solvant. F 244 - 246°, [α]₀ = + 76,2° (c = 0,4, éthanol).

Son spectre ultraviolet ne présente aucune absorption notable au-dessus de 210 m μ .

Isomérisation du diène. Composé XX : 25 mg du composé $C_{29}H_{46}O_3$, en solution dans 6 cm³ d'éthanol à 95° contenant 1 cm³ d'éthanol à 80° et 0,1 cm³ de ClH concentré, sont laissés pendant 4 jours à la température ordinaire.

Au bout de ce temps, on rajoute 1 cm³ de ClH 6 N et 0,1 cm³ de ClH concentré et on laisse refluer pendant 2 h. On refroidit, on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther. On obtient ainsi 25 mg de produit qui cristallisent dans l'éther. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient le diène conjugué sous forme de beaux cristaux, F 224-230°, $[\alpha]_D = +68,7^\circ$ (c = 0,40, éthanol).

Le spectre ultraviolet présente deux maxima à 236 et 243 m μ ($\epsilon = 14800$ et 15900 respectivement). Le spectre infrarouge ne présente plus de bande à 840 cm⁻¹.

b) Par la quinoléine bouillante :

209 mg d'acide polygalacique sont dissous dans 8 cm³ de quinoléine et portés à ébullition pendant 16 h sous atmosphère d'azote. Puis on ajoute de l'acide chlorhydrique et de l'eau et on extrait au chloroforme. On obtient 137 mg de partie neutre, qui sont chromatographiés sur 6 g de trisilicate de magnésium-celite (2/1). Les éluions sont de 18 cm³. 54 cm³ de chloroforme contenant 1 % de méthanol éluent 54 mg d'un produit qui cristallise dans l'éther et, après recristallisation dans le méthanol, fournit le composé $C_{29}H_{46}O_3$ F. 196-202° et 217-225°.

Le spectre ultraviolet présente deux maxima à 235 et 242 m μ ($\log \epsilon = 2,2$ et 3,3 respectivement).

2 - POSITION DES HYDROXYLES -

OXYDATION PERIODIQUE DU COMPOSE (XXII) :

5 mg de produit sont dissous dans 1 cm³ d'alcool à 95° et additionnés de 1 cm³ d'acide périodique 0,066 M. Après 16 h de contact à la température ordinaire et à l'obscurité, on ajoute :

4 cm³ d'une solution saturée de CO_3HNa ,
2 cm³ d'une solution d'acide arsénieux N/10,
0,5 cm³ d'une solution d'IK à 20 %.

Après 1/4 d'heure d'attente, on dose l'excès d'acide arsénieux par une solution d'iode N/10. Le dosage est effectué parallèlement avec un témoin.

Substance	mg de produit	Cm ³ I N/10	Atomes d'O consommés	Glycol %
Témoin	0	1,140		
Composé (XXII)	5	1,340	0,10	90,9

SCISSION ACIDE EFFECTUEE SUR LE COMPOSE (XXII) :

6 mg du composé (XXII) sont additionnés de 5 cm³ d'acide phosphorique (d = 1,7). La réaction s'effectue comme nous l'avons décrite pour la scission

acide du polygalaçate de méthyle et d'autres triterpènes (voir p.60). Il y a formation d'une forte coloration rouge lors de la caractérisation de l'aldéhyde formique par l'acide chromotropique.

PREPARATION DU CETO-ESTER (XXIV) :

- Oxydation chromique du polygalaçate de méthyle :

1 g de polygalaçate de méthyle en solution dans 40 cm³ d'acétone, est oxydé par 2 cm³ de la solution standard d'acide chromique (comme nous l'avons déjà décrit p.63). Après extraction à l'éther, on isole 889 mg de produit ; celui-ci est saponifié par chauffage à reflux dans 40 cm³ de KOH méthanolique 2N pendant 1 h. On isole de la manière habituelle 460 mg de partie neutre dont le spectre infrarouge ne présente pas de bande OH.

- Réduction par la méthode de Clemmensen :

Les 460 mg de partie neutre dissous dans 32,5 cm³ d'acide acétique sont chauffés à reflux avec 12,5 g de zinc pulvérisé et amalgamé et avec 7,5 cm³ de ClH concentré, pendant une demi-heure. La réaction est très vive. Au bout de ce temps, on filtre le mélange sur coton, on dilue par l'eau et on extrait à l'éther. On isole ainsi 420 mg de partie neutre qui est chromatographiée sur 19 g de trisilicate de magnésium-célite (2/1). Les éluations sont de 60 cm³.

1) Ether de pétrole + benzène	9 : 1	81 mg
2) - - -	-	6
3) Ether de pétrole + benzène	3 : 1	0
4) Ether de pétrole + benzène	1 : 1	25
5) - - -	-	19
6) - - -	-	19
7) Benzène		45
8) -		29
9) -		13
10) Benzène + éther	9 : 1	50
11) - - -	-	25
12) - - -	-	7

Seules les fractions 7 et 8 cristallisent.

Après une cristallisation dans de l'acétone contenant du méthanol, on les recristallise dans de l'acétone, F 180-181°, $[\alpha]_D = -5^\circ$ (c = 1.8, CHCl₃).

Le spectre infrarouge présente deux bandes à 1740 cm⁻¹ (cétone) et 1700 cm⁻¹ (ester).

La courbe de dichroïsme circulaire présente un effet Cotton négatif :

$$\Delta\epsilon_{316} = -2.48, \quad \Delta\epsilon_{306} = -4.17, \quad \Delta\epsilon_{296} = -4.15.$$

$C_{30}H_{46}O_3$	calculé %	C 79,24	H 10,20
	trouvé	79,34	9,96

Le céto-ester (XXIV) a été identifié par comparaison avec un échantillon authentique que nous avons préparé à partir d'acide quillaïque.

- Préparation d'un échantillon de céto-ester (XXIV).

Nous avons effectué les réactions décrites par Elliott, Kon et Soper : l'acide quillaïque a été méthylé par le diazométhane, puis le quillaïate de méthyle a été oxydé par l'acide chromique dans l'acide acétique.

Après chromatographie sur trisilicate de magnésium-celite (2/1), nous avons obtenu le dicéto-ester (XXV). 59 mg de ce composé ont été soumis à la réduction selon Clemmensen dans les conditions que nous avons décrites ci-dessus. On obtient 48 mg de partie neutre qui sont chromatographiés sur 2,2 g de trisilicate de magnésium-celite (2/1). Les éluations sont de 6,5 cm³. Le céto-ester est élué par le benzène. On le cristallise dans l'éther, puis par recristallisation dans l'acétone, on obtient 11 mg de composé (XXIV), F 179-183°.

La courbe de dichroïsme circulaire présente un effet Cotton négatif :

$$\Delta\epsilon_{316} = -2.43, \quad \Delta\epsilon_{306} = -4.13, \quad \Delta\epsilon_{296} = -4.12.$$

Le céto-ester (XXIV) préparé à partir de l'acide polygalacique et celui préparé à partir de l'acide quillaïque sont identiques : il n'y a pas d'abaissement de point de fusion par mélange des deux composés, leurs spectres infrarouges sont rigoureusement superposables, leurs courbes de dichroïsme circulaire sont comparables.

CHAPITRE V

STÉRÉOCHIMIE DE L'ACIDE POLYGALACIQUE

ISOPROPYLIDENE-POLYGALACATE DE METHYLE -

500 mg de polygalacate de méthyle sont dissous dans 60 cm³ d'acétone et additionnés de 0,6 cm³ de SO₄H₂ concentré. On abandonne le mélange à la température ordinaire pendant 12 h. Au bout de ce temps, on ajoute du carbonate de sodium anhydre pulvérisé afin de neutraliser l'acide sulfurique. Quand le mélange réactionnel est neutre, on évapore sous vide une partie de l'acétone, puis on dilue par l'eau. Le trouble formé est extrait par l'éther. L'éther, lavé à neutralité et séché, est évaporé sous pression réduite. Le résidu peut être cristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 170 mg du composé (XXIX) en longues aiguilles incolores, F 199-200° et 225-230°. $[\alpha]_D = + 64^\circ$ (c = 0.26 éthanol).

C ₃₄ H ₅₄ O ₆	calculé %	C 73,08	H 9,74
		73,25	10,00

OXYDATION CHROMIQUE DE L'ISOPROPYLIDENE - POLYGALACATE DE METHYLE -

250 mg du composé (XXIX) en solution dans 10 cm³ d'acétone sont oxydés par 0,30 cm³ de la solution standard d'acide chromique, à 0°. L'excès d'anhydride chromique est détruit par addition de quelques gouttes de méthanol. On dilue ensuite avec beaucoup d'eau et on extrait à l'éther. On obtient ainsi 190 mg de partie neutre qui cristallise dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 41 mg de composé (XXX), F 172-177°.

Le spectre infrarouge ne présente pas de bande OH, mais une bande à 2700 cm⁻¹ (aldéhyde) et des bandes à 1740 cm⁻¹ (cétone), 1720 cm⁻¹ (aldéhyde), 1700 cm⁻¹ (ester).

C ₃₄ H ₅₀ O ₆	calculé %	C 73,61	H 9,09
	trouvé	73,41	9,00

ACTION DE NaBH_4 SUR LE COMPOSE (XXX) -

61 mg du composé (XXX), préparé ci-dessus, en solution dans 5 cm³ de méthanol, sont chauffés 10 h à reflux avec 150 mg de NaBH_4 . On laisse 24 h en contact à froid, puis on dilue par l'eau et on acidifie par HCl 3N. Le mélange réactionnel est épuisé à l'éther. On obtient ainsi 60 mg de produit qui cristallise dans l'éther (F 225-232°). Après chromatographie sur trisilicate de magnésium-celite (2/1), on obtient 38 mg de produit qui est cristallisé dans le méthanol jusqu'à point de fusion constant (F 233-236°), $[\alpha]_D = + 32.4^\circ$ (c = 0.46, éthanol).

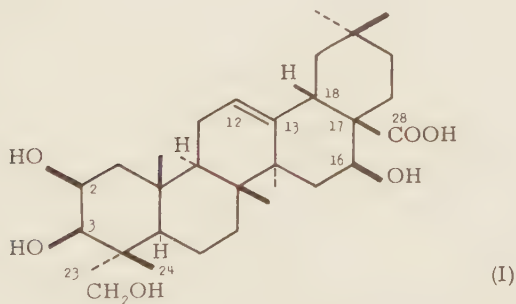
Son spectre infrarouge, bien que très voisin de celui du polygalaçate de méthyle, ne lui est pas superposable.

Le produit obtenu au cours de cette réaction est donc, probablement, le 16-épi-polygalaçate de méthyle.

RÉSUMÉ

Nous avons isolé des racines de *Polygala paenea* provenant de Haïti une nouvelle sapogénine cristallisée que nous avons appelée *acide polygalacique*.

Après avoir montré que l'acide polygalacique a la formule brute $C_{30}H_{48}O_6$, nous avons pu établir qu'il était un acide triterpénique pentacyclique tétrahydroxylé. Nous avons montré que sa charpente carbonée était identique à celle de la β -amyrine. Après avoir situé les divers groupements fonctionnels dans la molécule, nous en avons déterminé la stéréochimie. La formule développée de l'acide polygalacique a été ainsi établie :



D'après la nomenclature usuelle, ce composé est le 2 β , 3 β , 16 β , 23-tétrahydroxy-oléana-12-ène 28-oïque.

L'acide polygalacique est le troisième acide triterpénique pentacyclique tétrahydroxylé connu.

Nous résumerons ici les principales étapes qui nous ont conduit à l'établissement de la structure de l'acide polygalacique.

1/ La formule brute $C_{30}H_{48}O_6$ résulte des analyses élémentaires effectuées sur l'acide polygalacique et sur un grand nombre de ses dérivés que nous avons obtenus à l'état cristallisé.

2/ Nous avons mis en évidence une fonction acide, 4 hydroxyles et une double liaison.

Fonction acide : La présence d'une fonction acide a été prouvée par acidimétrie, par la préparation d'un ester méthylique, par la réduction du carboxyle en aldéhyde, par l'obtention d'un anhydride.

Fonctions alcools : La présence de quatre hydroxyles ressort de la préparation du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle ainsi que de plusieurs dérivés acétylés de l'acide polygalacique.

Double liaison : La présence d'une double liaison inerte a été mise en évidence par l'obtention d'une coloration jaune avec le tétranitrométhane et par la préparation d'une cétone $\alpha\beta$ insaturée résultant de l'oxydation d'un méthylène en α de cette double liaison.

Les éléments fonctionnels ainsi définis exigent, avec la formule brute de l'acide polygalacique, une charpente carbonée pentacyclique.

3/ Nous avons précisé la position et la nature des hydroxyles. Nous avons mis en évidence :

- un groupement glycol - 1,2 bisecondaire ;
- un groupement glycol - 1,3 du type
$$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ | \quad | \\ \text{OH} \end{array}$$
- un hydroxyle situé en β d'un carboxyle.

4/ Nous avons montré que l'acide polygalacique était un acide triterpénique de la série de la β -amyrine.

- il donne les réactions colorées des triterpènes ;
- l'élimination de ses fonctions oxygénées (par oxydation chromique suivie de réduction selon la méthode de Huang-Minlon) fournit un hydrocarbure que nous avons pu identifier au 24,28-dinor- (17 α) oléana-12-ène par l'identité des constantes physiques et des spectres infrarouges.

5/ Nous avons pu situer les fonctions oxygénées de l'acide polygalacique. La position en C_{28} du carboxyle ressort de l'obtention d'un diène conjugué ($\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3$) par décarboxylation déshydratante. L'absorption ultraviolette de ce diène est caractéristique de deux doubles liaisons conjuguées, situées dans deux cycles différents, transoïdes, en série triterpénique.

La position en 2 β , 3 β et 23 de trois hydroxyles résulte de l'étude du composé $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3$ provenant de la décarboxylation déshydratante ainsi que de l'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire du tétraacétyl-polygalaçate de méthyle.

Nous avons confirmé la nature *cis* du groupement glycol-1,2 par la préparation de l'isopropylidène -2,3- polygalaçate de méthyle et par son oxydation : on obtient alors un aldéhyde par oxydation de l'alcool primaire, ce qui prouve que celui-ci n'est pas engagé dans l'isopropylidène.

La position en 16 du quatrième hydroxyle a été déterminée par la préparation du 16-céto-24-nor-oléana-12-ène-28-oate de méthyle par oxydation chromique suivie de réduction selon Clemmensen du polygalaçate de méthyle. Nous l'avons identifié à un échantillon authentique que nous avons préparé à partir de l'acide quillaïque, par comparaison des constantes physiques, des spectres infrarouges, des spectres de poudre aux rayons X, des spectres de dichroïsme circulaire.

6/ Le rattachement de l'acide polygalacique à l'acide quillaïque permet d'établir la stéréochimie de son squelette carboné, et la conformation axiale du carboxyle.

La formule I représente donc l'acide polygalacique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.C. FEUILLOUX - Polygalées matières médicales, famille des Polygalacées - Prix Ménier (2) 1890.
- [2] G. DETHAM - Sur deux polygala de Vénézuëla employés à la falsification des racines d'Ipéca, J. Pharm. Anvers. Fév.-Mars 1898.
- [3] M.T.A. QUEVENNE - Examen chimique de la racine du Polygala de Virginie, J. de Pharm. et des Sc. Accés. contenant le Bull. des Travaux de la Soc. de Pharm. de Paris, IX, 1836, p.449 ; id. 1837, p. 270.
- [4] ATCLASS - Über Senegin, Arbeiten aus dem Pharm. Institut. zu Dorpat, Bd 1. 1888, p.62.
- [5] E. WEDEKIND et R. KRECKE - Über das Senegenin (Senegeninsäure) das Endsapogenin aus Radix Senegae. Chem. Berich, 57, 1924, p.1118.
- [6] W.A. JACOBS et O. ISLER - The Sapogenins of Polygala Senega - J. Biol. Chem. 119, 1937, p.155.
- [7] M. SHAMMA et L.P. REIFF - A tetracyclic triterpene of novel nuclear structure, Chem. and Ind. 41, 1960, p.1272.
- [8] E. GLASER et H. KRAUTER - Über die Saponine den Polygala Amara, Chem. Ber. 1924, p.1604.
- [9] T.Q. CHOU, J.H. CHU et P.F. MEI - The Sapogenins of the Chinese drug, Yuän-Chi, Polygala Tenuifolia Willd, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 36, 1947, p.241.
- [10] M. FUJITA et H. ITOKAWA - Studies on Saponin-bearing drugs.III : Sapogenins of Domestic Senega et Polygala, a chinese drug. "Yuän Chi", Chem. and Pharm. Bull. (Japan) 9, 1961, p.1006.
- [11] Ph. BILHAM et G.A.R. KON - The carbon skeleton and the position of the second hydroxyl group of Quillaic acid. J. Chem. Soc., 1940, p. 1469.
- [12] D.F. ELLIOTT. G.A.R. KON et H.R. SOPER - The structure of Quillaic Acid its relation to Echinocystic Acid, J. Chem. Soc., 1940, p.613.
- [13] D. ARIGONI - Zur Biogenese pentazyklischer Triterpene in einer Höheren Pflanze, Experientia, 14, 153 (1958).
- [14] CIBA foundation - Symposium on the Biosynthesis of terpenes and sterols, J. et A. Churchill Ltd 1959.

- [15] J. SIMONSEN et W.C.J. ROSS - The Terpenes 4 and 5, Cambridge University Press, 1957.
- [16] P. de MAYO - The higher terpenoids. III ; Interscience Publ. Inc., N.Y., 1959.
- [17] W. KARRER - Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe (exclusive Alkaloïde). Birkhäuser-Verlag, Basel, 1958, p. 796.
- [18] J.P. MATHIEU et G. OURISSON - Constantes sélectionnées. Pouvoirs rotatoires naturels (triterpénoides). Pergamon Press, 1958.
- [19] J. RUZICKA, H. GUTMANN, O. JEGER et E. LEDERER - Zur Kenntnis der Triterpene. Über die Zusammenhänge der Oleanolsäure mit dem Triterpen Ambrein und den Diterpen Abietinsäure und Manool, *Helv. Chim. Acta*, 31, 1948, p. 1746.
- [20] B. BISHOF, O. JEGER et L. RUZICKA - Zur Kenntnis der Triterpene. Über die Lage der Zweiten sekundären Hydroxyl-gruppe in Echinocystsäure, Quillajasäure, Maniladiol und Genin A... Über die Konstitution der Oleanolsäure, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1949, p. 1911.
- [21] J. POLONSKY - Sur la constitution chimique de l'acide asiatique, aglycone de l'asiaticoside. 1er mémoire : *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1952, p. 649 ; 2ème mémoire : *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1952, p. 1015 ; 3ème mémoire : *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1953, p. 173.
- [22] J. POLONSKY et J. ZYLBER - Détermination de la configuration de l'hydroxyle primaire de l'acide asiatique, *Bull. Soc. Chim.*, 1961, p. 1586.
- [23] A.F. THOMAS, K. HEUSLER et I.M. MULLER - The structure of Commic acid E, *Tetrahedron*, 16, 1961, p. 264.
- [24] O. JEGER - Über die Konstitution der Triterpene. *Fortschritt der Chemie organischer Naturstoffe (L. Zechmeister)*, Bd VII, Wien, 1950, p. 69 - 74.
- [25] D.H.R. BARTON et P. de MAYO - Triterpenoids, Part XIV, The constitution of Quinovic acid, *J. Chem. Soc.*, 1953, p. 3111.
- [26] S.C. BHATTACHARYYA - Constituents of Centalla Asiatica. Part III. Structure of the triterpene acids, *J. Indian Chem. Soc.*, 33, 1956, p. 630.
- [27] F.E. KING, T.J. KING et J.M. ROSS - The chemistry of extractives from Hardwoods. Part XVIII. The constitution of arjunolic acid, triterpene from *Terminalia arjuna*. *J. Chem. Soc.*, 1954, p. 3995.
- [28] R. ANANTARAMAN et K.S.M. PILLAI - Barringtogenol et barringtogenic acid, two new triterpenoids sapogenins, *J. Chem. Soc.*, 1956, p. 4369.
- [29] T.J. KING et J.P. YARDLEY - The structure of bassic acid, *J. Chem. Soc.*, 1961, p. 4308.
- [30] C. DJERASSI et H.G. MONSIMER - The structure of the cactus triterpene myrtillogenic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 1957, p. 2901.
- [31] C. DJERASSI, D.B. THOMAS, A.L. LIVINGSTONE et C.R. THOMPSON - The structure and stereochemistry of medicagenic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 4, 1957, p. 5292.

- [32] F.E. KING et T.J. KING - The chemistry of extractives from Hardwoods. Part XXVIII. The structure of terminolic acid, J. Chem. Soc. , 1956, p. 4469.
- [33] L. RAMACHANDRA ROW et G.S.R. SUBBA RAO - A new triterpene carboxylic acid from *Terminalia tomentosa* W. et A., Tetrahed. Lett. 27, 1960, p. 12.
- [34] L. RAMACHANDRA ROW et G.S.R. SUBBA RAO - Chemistry of *Terminalia* Species. V. Position of the fourth hydroxyl in tomentosic acid, Tetrahedron Lett. , 4, 1962, p. 129.
- [35] C. DJERASSI - Structure et dispersion rotatoire, Bull. Soc. Chim. , 1957, p. 741.
- [36] C. DJERASSI - Optical rotatory dispersion, Mc Graw Hill, N.Y. 1960, p. 154.
- [37] C. DJERASSI, J. OSIECKI et W. CLOSSON - Optical rotatory dispersion studies. Effect of carbonyl groups in pentacyclic triterpenes ; J. Am. Chem. Soc. , 81, 1959, p. 4587.
- [38] R. HANNA, J. LEVISALLES, G. OURISSON - Stéréochimie des onocérans. Remarques sur la dispersion rotatoire des cétones triterpéniques. Bull. Soc. Chim. Fr. , 1960, p. 1938.
- [39] M. GROSJEAN et M. LEGRAND - Appareil de mesure du dichroïsme circulaire dans le visible et l'ultraviolet. C.R. Acad. Sci. , 251, 1960, p. 2150.
- [40] L. VELLUZ et M. LEGRAND - Zirkulardichroismus und Raumstruktur. Neuere Ergebnisse im Steroid-Gebiet. Angew. Chemie, 73, 1961, p. 603.
- [41] W. KUHN - Eigenschaften, Konfiguration und Korrelation der Unterschiede im Verhalten optisch aktiver Stoffe, Angew. Chemie, 68, 1956, p. 93.
- [42] F.C. NACHOD et W.D. PHILLIPS - Determination of organic structures by physical methods, Acad. Press. N.Y. , II, 1962, p. 93.
- [43] K. BIEMAN - Die Anwendung der Massenspektrometrie in der organischen Chemie, insbesondere zur Strukturaufklärung von Naturstoffen, Ang. Chemie, 1962, 74, p. 102.
- [44] H. BUDZIKIEWICZ et C. DJERASSI - Mass spectrometry in structural and stereochemical problems. I. Steroids ketones, J. Am. Chem. Soc. , 84, 1962, p. 1430.
- [45] M. PLAT, DUC DOHKAC MANH, J. LE MEN et M. JANOT, H. BUDZIKIEWICZ, J.M. WILSON, L.J. DURHAM et C. DJERASSI - Structure de la vincamine et de la méthoxy II vincamine. Alcaloïdes des pervenches. Application de la spectrométrie de masse aux problèmes de détermination de structure et de stéréochimie (partie XII), Bull. Soc. Chim. Fr. , 1962, p. 1082 (Voir publications précédentes, Partie I à XI).
- [46] R.I. REED - Electron impact and molecular dissociation. Part I. Some steroids and triterpenoids, J. Chem. Soc. , 1958, p. 3432.
- [47] C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWICZ et J.M. WILSON - Mass spectrometry in structural and stereochemical problems. Unsaturated pentacyclic triterpenoids, Tetrahedron Lett. , 7, 1962, p. 263.

- [48] L. M. JACKMANN - Applications of Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy in organic chemistry, Pergamon Press, 1959, p. 62.
- [49] J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER, H. J. BERNSTEIN - High resolution nuclear magnetic resonance, Mc Graw Hill Book Company, 1959.
- [50] H. CONROY - Nuclear Magnetic Resonance in organic structural elucidation. Advances in organic chemistry, II, Interscience Publishers Inc. N. Y., 1960, p. 265.
- [51] J. DELMAU - La résonance magnétique nucléaire. Ses applications à la chimie. Bull. Soc. Chim. Fr. I, 1962, p. 1.
- [52] H. RIVIERE - Application des phénomènes de résonance magnétique nucléaire à la chimie organique. Bull. Soc. Chim. Fr., 1958, p. 1630.
- [53] T. REICHSTEIN et C. W. SHOPPEE - Chromatography of steroids and other colorless substances by the method of fractionnal analysis in "chromatographic analysis" Discour Faraday Society, 7, 1949, p. 305.
- [54] E. LEDERER - Chromatographie en chimie organique et biologique. I et II. Masson et Cie Ed. Paris, 1959-1960.
- [55] H. BROCKMANN et H. SCHODDER - Aluminiumoxyd mit abgestuften Adsorptionsvermögen zur chromatographischen Adsorption. Ber. Dtsch. Chem. Gesell. 74, 1941, p. 73.
- [56] P. FLEURY et J. LANGE - Etude de l'action de l'acide periodique sur les composés polyhydroxylés. Techniques utilisées, J. Pharm. Chim. 17, 1933, p. 196.
- [57] J. POLONSKY, H. POURRAT et J. SEILIGMANN - Etude des constituants des racines de *Polygala paenea* L. Sur la structure d'une nouvelle saponénine : l'acide polygalacique. Comptes Rendus, 251, 1960, p. 2374.
- [58] E. MOSSETIG et R. MOZINGO - Organic reactions, 4, J. Wiley and Sons, New-York, 1948, p. 362.
- [59] C. DJERASSI, T. NAKANO, A. N. JAMES, L. H. ZALKOW et E. J. EISENBRAUN et J. N. SHOOLERY - Terpenoids. XLVII. The structure of Genipin. J. Organ. Chem., 26/4, 1961, p. 1192.
- [60] L. J. BELLAMY - The infrared spectra of complex molecules. J. Wiley and Sons, New-York, 1954.
- [61] J. A. CIFONELLI et F. SMITH - Detection of glycosides and other carbohydrate compounds on paper chromatograms. Anal. Chem., 26, 1954, p. 1132.
- H. T. GORDON, W. THORNBURG et L. N. WERUM - Rapid paper chromatography of carbohydrates and related compounds. Anal. Chem., 28, 1956, p. 849.
- [62] L. RUTTER - Modified technique in filter-paper chromatography ; Nature, 161, 1948, p. 435.
- L. HORNER et W. KIRMSE - Zur oxydativen Entalkylierung gemischt substituierter tertiärer Amine durch Dibenzoylperoxyd, Liebigs Ann. 597, 1953, p. 48.
- [63] K. TSUDA et S. KITAGAWA - Über Sojabohnen-Saponin, IV, Chem. Ber., 71, 1938, p. 1604.
- [64] B. J. HEYWOOD, G. A. R. KON et L. L. WARE - Sapogenins. Part V. Bassic acid. J. Chem. Soc., 1939, p. 1125.

- [65] SABATIER et SENDERENS - Comptes-Rendus, 136, 1903, p. 738.
- [66] H.E. ZIMMERMAN et J. ENGLISH Jr. - The cleavage reaction of 1,3 diols. J. Am. Chem. Soc., 74, 1954, p. 2285.
H.E. ZIMMERMAN et J. ENGLISH - The cleavage reaction of 1,3 diols. III. The synthesis of a pair of diastereomeric ditertiary 1,3 diols and an effect of configuration on mode of cleavage. J. Am. Chem. Soc., 74, 1954, 2294.
- [67] EEGRIWE - Zeitsch. Anal. Chem., 22, 1957, p. 110.
- [68] O.A. STAMM, H. SCHMID et J. BÜCHI - Die Konstitution des Jamaicins. Helv. Chim. Acta., 41, 1958, p. 2006.
- [69] A.E. GILLAM - Absorption Spectra as an aid to Research in Organic and Biological Chemistry, Royal Coll. Scien. J., 1940, X, p. 32.
- [70] L. RUZICKA et W. WIRZ - Umwandlung der α -Boswellinsäure in β -Amyrin. Helv. Chim. Acta, 23, 1940, p. 132.
- [71] L. RUZICKA et A. MARXER - Über führung des Hederagenins in ein Umwandlungsprodukt der α -Boswellinsäure. Helv. Chim. Acta, 23, 1940, p. 144.
- [72] R.U. LEMIEUX, R.K. KULLING, H.J. BERNSTEIN et W.G. SCHNEIDER - Configurational effects on the proton magnetic resonance spectra of six-membered ring compounds. J. Am. Chem. Soc., 80, 1958, p. 6098.
- [73] M. JAVILLIER - Stérols et acides biliaires. Traité de Chimie Organique (V. Grignard, G. Dupont et R. Locquin), tome XVI, 1949, p. 853.
- [74] C.R. NOLLER, R.A. SMITH, G.H. HARRIS et J.W. WALKER - Saponins and Sapogenins, XX, Some color reactions of triterpenoids saponinins, J. Am. Chem. Soc., 64, 1942, p. 3047.
- [75] J. POLONSKY - Sur la constitution chimique de l'asiaticoside et notamment de l'acide asiatique. VI. Rattachement de l'acide asiatique à la série de l' α -amyrine. Comptes-Rendus, 233, 1951, p. 671.
- [76] K. BOWDEN, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES et B.C.L. WEEDON - Preparation of Acetylenic ketones by oxydation of acetylenic carbinol and glycols. J. Chem. Soc., 1946, p. 39.
- [77] HUANG-MINLON - A simple modification of the Wolff-Kishner reduction. J. Am. Chem. Soc., 68, 1946, p. 2487.
- [78] G.A.R. KON et H.R. SOPER - The conversion of quillaic acid into an hydrocarbon. J. Chem. Soc., 1940, p. 1335.
- [79] F.W. WESTHEIMER et W.A. JONES - Effect of solvent on some reaction rates. J. Am. Chem. Soc., 63, 1941, p. 3283.
- [80] E. EARL ROYALS - Advanced Organic Chemistry, Prentice-Hall Inc., 1956, p. 108.
- [81] R.P. LINSTED, W.E. DOERING, S.B. DAVIS, P. LEVINE et R.R. WHETSTONE - The stereochemistry of catalytic hydrogenation, Part I, J. Am. Chem. Soc., 64, 1942, p. 1985 et suiv.
- [82] E.L. ELIEL - Stereochemistry of carbon compounds. Mc Graw-Hill, 1962, p. 282.

- [83] W.S. JOHNSON - The relative stability of stereoisomeric forms of fused ring systems. *Experientia*, VII, 1951, p. 315.
- [84] R.E. GLICK, R.O. MUMMA et M. SHAMMA - Nuclear magnetic resonance spectra of pentacyclic triterpenes. *Chem. and. Ind.*, 1959, p. 1092.
- [85] C.R. NOLLER et J.F. CARSON - The decarboxylation of echinocystic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, p. 2238.
- [86] J. SEILIGMANN-RONDEST et J. POLONSKY - Etude des constituants des racines de *Polygala paenea* L. Rattachement de l'acide polygalacique à la série de la β -amyrine. *Comptes-Rendus*, 254, 1962, p. 1298.
- [87] D.H.R. BARTON et C.J.W. BROOKS - Morolic acid : a new triperpenoid sapogenin. *J. Chem. Soc.*, 1951, p. 257.
- [88] W.S. JOHNSON et R.H. HUNT - Studies in decarboxylation and lactonic tautomerism. IV. Paraconic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1950, p. 935.
- [89] M. VILKAS et N.A. ABRAHAM - Préparation d'oléfines exocycliques par décarboxylation déshydratante des β -hydroxyacides et de leurs esters de t-butyle. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1960, p. 1196.
- [90] CLEMMENSEN - *Chem. Ber.*, 46, 1913, p. 1838.
E.L. MARTIN - *Organic Reactions*. I, J. Wiley and Sons, N.Y., 1948, p. 155.
- [91] N.H. CALLOW, R.K. CALLOW et C.W. EMMENS - Colorimetric determination of substances containing the grouping $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ in urine extracts as an indication of androgen content. *Biol. J.*, 32, 1938, p. 1312.
- [92] D.H.R. BARTON et Ph. de MAYO - The constitution of icterogenin a physiologically active terpenoid. *J. Chem. Soc.*, 1954, p. 887.
- [93] M. SHAMMA - Communication personnelle.
- [94] E. WENKERT et P. BEAK - Hydroxytatarol. *Tetrahed. Lett.*, 11, 1961, p. 358.
- [95] A. GAUDEMER - Application de la résonance magnétique nucléaire à l'étude de composés organiques naturels. Diplôme d'Etudes Supérieures de Sciences Physiques. Paris, 1961.
- [96] D.H.R. BARTON - The stereochemistry of cycloHexane derivatives. *J. Chem. Soc.*, 1953, p. 1027.
- [97] C. DJERASSI, G.H. THOMAS et H. MONSIMER - The constitution of the Cactus triterpene cochalic acid. Partial reductions of methyl diketochinocystate. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1955, p. 3579.
- [98] J. POLONSKY, J. MORON et H. POURRAT - Sur la déméthyl-4 déhydroxy-7' podophyllotoxine, nouvelle cyclolignane isolée de *Polygala paenea* L. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, sous presse.
- [99] J.M. LEHN et G. OURISSON - Résonance magnétique nucléaire de produits naturels. I. Introduction générale. Triterpènes de la série du lupane : les groupes méthyles. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1962, p. 1137.
- [100] L.R. RAO et G.S.R. SUBBA RAO - The constitution of tomentosic acid a new triterpene carboxylic acid from *Terminalia tomentosa* W. et A. *Tetrahedron*, 18, 1962, p. 827.

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

LA STEREOCHIMIE DE LA CETONISATION

Vu et approuvé :
Paris, le 4 octobre 1962
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris,
Jean ROCHE

IMP. LOUIS-JEAN - GAP

Dépôt legal n° 209 - 1962

